

**Die Prävalenz der chronischen Rhinosinusitis  
und  
die Besiedlung der oberen und unteren  
Atemwege mit Pseudomonas aeruginosa und  
anderen Problemkeimen  
bei Patienten mit zystischer Fibrose**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades**

**doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Matthias Schien

geboren am 08.03.1978

in Bad Salzungen

Erster Gutachter:	PD Dr. Jochen G. Mainz (Jena)
Zweiter Gutachter:	Prof. Dr. Niels C. Riedemann (Jena)
Dritter Gutachter:	Prof. Dr. Ingo Baumann (Heidelberg)
Tag der öffentlichen Verteidigung:	04. Februar 2013

## Abkürzungen

AB	Antibiotika
ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
ALQ	allgemeine Lebensqualität (Unterskala im SNOT)
ATP	Adenosintriphosphat
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body Mass Index
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CAP	von „Capacity“ (erhöhte Oberfläche), Methode zur Messung allergenspezifischer IgE-Antikörper, internationaler Goldstandard der serologischen Allergiediagnostik
CF	Cystic Fibrosis = zystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembran Conductance Regulator
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRF	Case Report Form (Datenerhebungsbogen)
CRS	Chronische Rhinosinusitis
DIOS	Distales Intestinales Obstruktionssyndrom
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
FEV1	Einsekundenkapazität (in Liter und in % des Normalwertes)
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KMI	Körpermassenindex
MEF25	maximaler expiratorischer Fluss bei 25% der Vitalkapazität (in Litern pro Sekunde bzw. in % des Normalwertes)
MEF75/25	maximaler expiratorischer Fluss zwischen 25% und 75% der Vitalkapazität (in Litern/Sekunde bzw. in % des Normalwertes)
MRSA	multi- (bzw. methicillin-) resistenter Staphylococcus aureus
MW	Mittelwert
NL	nasale Lavage
NNH	Nasennebenhöhle
oAW	obere Atemwege
OP	Operation

<i>P.aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Pat.	Patienten
PNS	primär nasale Symptome (Unterskala im SNOT)
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) auf spezifisches IgE
RFLP	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
RS	Rhinosinusitis
RV	Residualvolumen (in Liter bzw. in % des Normalwertes)
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SA	Standardabweichung
SaO <sub>2</sub>	periphere Sauerstoffsättigung des Blutes
SCV	small colony variants
SNOT	Sino-Nasal Outcome Test
SNOT-20 GAV	SNOT (20 Symptome), german adapted version
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SRS	sekundär rhinogene Symptome (Unterskala im SNOT)
TX	Transplantation
uAW	untere Atemwege
VC	Vitalkapazität (in Liter bzw. in % des Normalwertes)

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	5
2. Einleitung .....	7
2.1. Zystische Fibrose, Genetik, Zellbiologie .....	7
2.2. Klinik .....	8
2.3. Epidemiologie und Prognose .....	9
2.4. Diagnosestellung .....	9
2.5. Therapie .....	10
2.6. Rhinosinusitis - obere Atemwege.....	11
2.7. Mikrobiologie.....	12
2.7.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	13
2.7.2. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	14
3. Ziele der Arbeit.....	16
4. Methodik.....	18
4.1. Patienten .....	18
4.2. Untersuchungsmaterialien .....	19
4.2.1. Anamnestische Daten.....	20
4.2.2. Anamnese zu rhinosinuitischen Beschwerden.....	23
4.2.3. Mikrobiologische Untersuchungen .....	24
4.3. Statistische Methoden .....	27
5. Ergebnisse .....	29
5.1. Allgemeines zum Patientengut .....	29
5.1.1. CF-Genotypen .....	29
5.1.2. Alter bei Diagnosestellung .....	29
5.1.3. Diagnosegrund .....	29
5.1.4. Exokrine Pankreasinsuffizienz / Diabetes.....	30
5.1.5. Allergie / Allergische Rhinitis / ABPA.....	30
5.1.6. Bodymass-Index / Shwachman-Score / Lungenfunktionsparameter .....	30
5.1.7. OP-Anamnese .....	31
5.2. Rhinosinuitische Beschwerden .....	32
5.2.1. Aktuelle Beschwerden – Sinonasal-Outcome-Test 20 GAV .....	32
5.2.2. Beschwerden vergangenes Jahr .....	35
5.2.3. Pat. mit chronischer Rhinosinusitis anhand der EPOS-Kriterien.....	36
5.3. Keimbesiedlung in der Anamnese.....	38
5.3.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	38
5.3.2. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	38
5.3.3. <i>Haemophilus influenzae</i> .....	39
5.3.4. Andere Problemkeime .....	40

5.4.	Keimnachweis.....	40
5.4.1.	Erregerspektrum in den oberen Atemwegen.....	40
5.4.2.	Erregerspektrum der unteren Atemwege .....	40
5.4.3.	Mehrfachuntersuchungen der oberen Atemwege .....	41
5.4.4.	Gleichzeitiger Nachweis verschiedener Keime in oberen und unteren Atemwegen.....	42
5.5.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	43
5.5.1.	<i>P. aeruginosa</i> -Nachweis in den einzelnen Untersuchungen .....	43
5.5.2.	Genetische Verwandtschaft der Keim-Paare aus den oAW und uAW .....	46
5.5.3.	Besiedlungsstatus mit <i>P. aeruginosa</i> und Lungenfunktion .....	46
5.5.4.	Besiedlungsstatus mit <i>P. aeruginosa</i> und SNOT .....	47
5.5.5.	Besiedlungsstatus und HNO-Probleme im vergangenen Jahr.....	49
5.5.6.	Besiedlungsstatus mit <i>P. aeruginosa</i> und OP-Status .....	50
5.5.7.	Besiedlungsstatus und Schwachman-Score / KMI / BMI.....	50
5.5.8.	Besiedlungsstatus und Therapie im vergangenen Jahr .....	51
5.6.	<i>Staphylococcus aureus</i> .....	52
5.6.1.	<i>S. aureus</i> - Nachweis in den einzelnen Untersuchungen .....	52
5.6.2.	Genetische Verwandtschaft der Keim-Paare aus den oAW und uAW .....	54
5.6.3.	Besiedlungsstatus mit <i>S. aureus</i> und Lungenfunktion .....	55
5.6.4.	Besiedlungsstatus und SNOT .....	56
5.6.5.	Besiedlungsstatus mit <i>S. aureus</i> und HNO-Probleme im vergangenen Jahr .	58
5.6.6.	Besiedlungsstatus mit <i>S. aureus</i> und OP-Status .....	58
5.6.7.	Besiedlungsstatus mit <i>S. aureus</i> und Schwachman-Score/KMI/BMI.....	59
5.6.8.	Besiedlungsstatus und Therapie im vergangenen Jahr .....	60
5.7.	Gleichzeitiger Nachweis von <i>S. aureus</i> und <i>P. aeruginosa</i> .....	61
5.7.1.	Dauerbesiedlung mit beiden Keimen.....	61
5.7.2.	<i>S. aureus</i> -Nachweis bei <i>P. aeruginosa</i> -Dauerbesiedlung .....	62
5.7.3.	Gleichzeitiger aktueller <i>S. aureus</i> und <i>P. aeruginosa</i> -Nachweis.....	64
6.	Diskussion.....	67
6.1.	CF und Rhinosinusitis .....	67
6.2.	Rhinosinusitis und Keimbesiedlung .....	71
6.2.1.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	74
6.2.2.	<i>Staphylococcus aureus</i> .....	77
6.2.3.	Gleichzeitiger Nachweis von <i>S. aureus</i> und <i>P. aeruginosa</i> .....	78
7.	Schlussfolgerungen.....	79
8.	Literaturverzeichnis.....	81
9.	Anhang.....	88
	Lebenslauf.....	107
	Danksagung .....	110
	Ehrenwörtliche Erklärung .....	111

## **1. Zusammenfassung**

### **Wissenschaftlicher Hintergrund**

Während die Pankreasinsuffizienz und die fortschreitende Lungenzerstörung im Mittelpunkt der CF-Forschung standen, fand die Beteiligung der Nase und Nasennebenhöhlen (NNH) bisher nur wenig Beachtung. Sie wurde als begleitende Bagatellerkrankung gesehen. Inwieweit die chronische Rhinosinusitis (CRS) neben der Einschränkung der Lebensqualität auch Malnutrition und pulmonale Destruktion fördert, ob die NNH ein relevanter Ort für eine Erstbesiedlung mit verschiedenen Problemkeimen sind und ob die CRS deren Persistenz begünstigt, ist nicht ausreichend untersucht. Bekannt ist, dass Keime wie *Pseudomonas (P.) aeruginosa* und *Staphylococcus (S.) aureus* wesentlich am Fortschreiten der pulmonalen Destruktion und damit der deutlich verkürzten Lebenserwartung von CF-Patienten beteiligt sind. Strukturierte und validierte konservative Behandlungskonzepte gibt es nur wenige. Dabei zeigten Walter et al. 1997 schon 1997 an lungentransplantierten CF-Patienten, dass die primär nicht besiedelte Transplantatlunge nach kurzer Zeit mit identischen *P. aeruginosa* Stämmen besiedelt wird, wie das explantierte Organ. Die Autoren postulierten ein bakterielles Reservoir in den NNH und/oder der Trachea. Trotz weiterer Publikationen mit gleichem Ergebnis bleibt die Interaktion zwischen oberen und unteren Atemwegen oft übersehen und unterbewertet.

### **Fragestellung und Ziele**

Evaluation verschiedener nichtinvasiver Methoden zur Gewinnung von Material aus beiden Atemwegsetagen. Welche Keime sind in den oberen Atemwegen zu finden? Wie häufig findet man bei pulmonal besiedelten Patienten den Keim auch in der Nase und sind diese im Falle von *P. aeruginosa* und *S. aureus* genetisch identisch? Wieviele Patienten zeigen nach den EPOS-Kriterien (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007) eine CRS und wie stark fühlen sich die Patienten aktuell belastet? Wie häufig wurden CF-Patienten im Bereich der Nase operiert?

### **Methodik**

Wir führten eine multizentrische interdisziplinäre Querschnittsstudie an fünf deutschen Mukoviszidosezentren mit insgesamt 187 CF-Patienten im Alter von 4 Monaten bis 68 Jahren durch. Neben anamnestischen und demografischen Daten wurden Lungenfunktionsparameter erhoben, Fragebögen zu den Beschwerden ausgewertet und mikrobiologische Untersuchungen von nasalen Lavagen, Nasen- und Rachenabstrichen, Sputum- und Schnaubpräparaten durchgeführt. Bei Nachweis von *P. aeruginosa* oder *S. aureus* in beiden Kompartimenten, wurde die Verwandtschaft genotypologisch untersucht.

## Ergebnisse

Bei etwas über 5 % der Patienten wurde man erst durch rhinosinuitische Probleme auf die CF aufmerksam, 42,2 % waren bereits an der Nase und/oder den NNH operiert. Fast 19 % unserer CF-Patienten fallen in eine Beschwerdeggruppe mit mittel- bis hochgradigen bzw. hoch- und höchstgradige Beschwerden. Bei Anwendung der EPOS-Kriterien nach klinischen Gesichtspunkten leiden in unserem Studienkollektiv 31% der Patienten an einer chronischen RS und 34% unter einer akuten bzw. intermittierenden RS. Bei einer Vielzahl von Patienten waren die Keime aus den unteren auch in den oberen Atemwegen nachweisbar. In der nasalen Lavage von mit *P. aeruginosa* dauerbesiedelten Patienten war bei 55,6 % der Fälle der Keim auch nasal nachweisbar, beim Nasenabstrich und beim Schnaubpräparat gelang das wesentlich seltener. 96 % der untersuchten Paare (obere und untere Atemwege) waren genetisch identisch. Auch bei pulmonal *S. aureus* – dauerbesiedelten Patienten fand sich bei 52,7 % der Fälle *S. aureus* in der nasalen Lavage. Die *S. aureus* – Paare aus beiden Kompartimenten waren zu 86 % auch hier genetisch identisch. Bei beiden Keimen ist die Gruppe der dauerbesiedelten Patienten häufiger nasal operiert als nicht besiedelte Patienten, bei *S. aureus* sind diese Effekte stärker ausgeprägt und signifikant. Die mit *P. aeruginosa*-dauerbesiedelten Patienten waren signifikant seltener mit *S. aureus* dauerbesiedelt und hatten signifikant seltener einen positiven *S. aureus*-Nachweis in den oberen oder unteren Atemwegen.

## Schlussfolgerungen

CF-Patienten weisen viel häufiger als bisher angenommen Symptome einer CRS auf. Auch nach operativer Behandlung konnte zum Zeitpunkt der Studie nur teilweise eine Reduktion der Symptomatik beobachtet werden. Durch ständige Entzündungen können Bakterien länger in den oberen Atemwegen persistieren. Die Nase und die Nasennebenhöhlen stellen sowohl eine Eintrittspforte, als auch ein chronisches Reservoir für die Erreger tieferer Atemwegsinfektionen dar. Pulmonal mit *P. aeruginosa* oder *S. aureus* dauerbesiedelte Patienten hatten in mehr als 50 % der Fälle den Keim auch in der Nase, fast immer waren die gefundenen Keime genetisch identisch. Die nasale Lavage ist die, im Vergleich mit den anderen untersuchten nichtinvasiven Techniken am Besten geeignete Untersuchungs- und Screeningmethode auf Krankheitserreger in den oberen Atemwegen, die den Patienten weniger belastet als NNH-Punktionen und gleichzeitig dem einfachen Nasenabstrich überlegen ist. Neue Untersuchungen zum Vergleich der Methoden und das Beobachten der Patienten in Längsschnittstudien könnten weitere wichtige Erkenntnisse liefern. Moderne Therapieverfahren sollten den oberen Respirationstrakt nicht ausschließen und der Keimreduktion dienen.



## **2. Einleitung**

### **2.1. Zystische Fibrose, Genetik, Zellbiologie**

Die zystische Fibrose (engl.: cystic fibrosis, CF), auch Mukoviszidose, ist die häufigste angeborene Stoffwechselkrankheit in der kaukasischen Bevölkerung mit ernster Prognose (Ratjen und Doring 2003). Sie wird autosomal rezessiv vererbt und man geht in Europa von einem klinisch asymptomatischen Genträger unter 20-30 Personen aus. Daraus ergibt sich eine Häufigkeit an homozygot erkrankten Kindern von 1:2.000-2.500 Geburten (Tümmler und Lindemann 2004). Der Grunddefekt ist bedingt durch eine Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembran-Conductance-Regulator-(CFTR-)Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 7 (Bande 7q31.2).

Laut der CF-Database (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>) sind bis heute über 1.900 verschiedene Mutationen auf diesem Genort bekannt, welche durch Störungen von der Synthese bis hin zur eingeschränkten Funktion des CFTR-Proteins auf verschiedene Weise wirken (Gallati 2003). In Deutschland findet sich die Mutation F508del am häufigsten (ca. 66 %), bei der an Position 508 die Kodierung für Phenylalanin fehlt. Dadurch wird die Konformation des CFTR-Proteins beeinflusst. Der durch das endoplasmatische Retikulum gesteigerte proteosomale Abbau des fehlerhaften Proteins wiederum bewirkt eine starke Reduktion des Kanalproteins in der apikalen Zellmembran exokriner Drüsen. Zum Vergleich: die zweithäufigste Mutation R553X findet sich im gleichen Gebiet nur bei 1,7 % der Patienten (Stern et al. 2009). Andere Mutationen verändern die Aktivierung, die Leitfähigkeit oder die Stabilität des Genproduktes. Das aus 1.480 Aminosäuren bestehende CFTR-Protein fungiert als Adenosintriphosphat (ADP)-regulierter und zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)-abhängiger Anionenkanal niedriger Leitfähigkeit für den Transport von Chlorid- und Bikarbonationen durch epitheliale Membranen exokriner Drüsen. Es reguliert aber auch die Aktivität von Natriumkanälen und Teile des Membranlipidstoffwechsels. Auch scheint das CFTR-Protein selbst ein wichtiger Rezeptor für Problemkeime zu sein, über welches – wenn nicht durch die CF-Mutation verändert – Keime in die Zelle internalisiert und damit abgewehrt werden können (Pier et al. 1997); ohne diesen schützenden Mechanismus ist eine stärkere Vermehrung der Erreger auf dem Epithel denkbar.

Durch den gestörten oder ganz aufgehobenen transepithelialen Chloridionentransport steigt die intrazelluläre Chloridionenkonzentration; als Ausgleich wird Natrium über epitheliale Natriumkanäle verstärkt aus dem Extrazellulärraum in die Zelle aufgenommen. Es ändern sich folglich die Zusammensetzung der Sekrete und der osmotische Gradient,

es gelangt weniger Wasser in das Lumen von Ausführungsgängen der epithelialen Drüsen, die Viskosität der produzierten Sekrete nimmt stark zu (Anderson et al. 1991, Stutts et al. 1995).

### 2.2. Klinik

Durch die erhöhte Viskosität kann das Sekret in den Organen mit CFTR-besetzten exokrinen Drüsen (Pankreas, Speichel- und Schweißdrüsen, Drüsen der Geschlechtsorgane) sowie den Geweben des Respirations- und Gastrointestinaltraktes nicht mehr ungestört abfließen. Die resultierende Organobstruktion führt zu reaktiven Entzündungen und fibrotischen Degeneration mit Funktionsverlust. Im Pankreas führt der Sekretstau zu einem zystisch-fibrotischen Umbau und mangelhafter Bildung von Verdauungsenzymen. Das Symptom der exokrinen Pankreasinsuffizienz weisen rund 85 % der CF-Patienten schon mit der Geburt auf, etwa 10 % der Betroffenen haben eine primär pankreassuffiziente Mukoviszidose. Bis zu 19 % der Neugeborenen mit CF fallen durch einen Mekoniumileus auf. Weitere Manifestationen der Erkrankung sind: CF-assoziiertes Diabetes mellitus, hepatobiliäre Komplikationen bis hin zur multilobulären Zirrhose, das Distale Intestinale Obstruktionssyndrom (DIOS) im Bereich des terminalen Ileum und Colon durch eingedickten Darminhalt, die fast regulär bei Männern bestehende kongenitale bilaterale Ductus deferens-Aplasie und andere Stoffwechselstörungen (Salzverlustsyndrom, Eisenmangelanämie).

Haupttodesursache ist weiterhin die fortschreitende Lungendestruktion, 90% aller CF-Patienten leiden im Verlauf unter zunehmenden pulmonalen Problemen. Die pathologischen Veränderungen beginnen bereits im Kindesalter mit einer Dehydratation des Atemwegsoberflächenfilms (Boucher 2007). Der entstehende hochvisköse Schleim bewirkt eine Obstruktion der Bronchioli, die zu intrapulmonalen Verteilungsstörungen mit atelektatischen und/oder emphysematösen Bezirken führt. Auch wird durch eine Dysfunktion des epithelialen Zilienapparats die Selbstreinigung des Bronchialepithels beeinträchtigt. Das zähe Sekret bietet den Nährboden für eine frühzeitige Besiedlung zunächst häufig mit *Staphylokokken* und mit zunehmendem Alter der Patienten auch mit *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Problemkeimen. Dies begünstigt die Entstehung einer progredienten chronischen Bronchitis mit Bronchiektasenbildung und Pneumonien; die Patienten leiden unter Dyspnoe, es treten Komplikationen wie Haemophysen und Pneumothoraces auf (Davis et al. 1996). Eine Dysbalance von Proteasen und Antiproteasen (Voynow et al. 2008) unterstützt die Zerstörung des Lungengewebes zusätzlich. Als Endpunkt steht die respiratorische Insuffizienz der Patienten mit

sekundärer Entstehung eines pulmonalen Hochdrucks und Entwicklung eines Cor pulmonale.

Die vielfältigen begleitenden Organmanifestationen mit schlechter Gewichtsentwicklung führen bei vielen Patienten zu einer deutlichen Morbiditäts- und Mortalitätszunahme.

### **2.3. Epidemiologie und Prognose**

In Deutschland leben zurzeit etwa 8.000 CF-Patienten (Stern et al. 2009); in Europa sind ca. 20.000 Betroffene registriert (Olesen et al. 2010). Die im deutschen Register der „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ erfassten Patienten sind zu 51,7 % männlich, das mittlere Alter beträgt derzeit 19,1 Jahre. Die Überlebenswahrscheinlichkeit stieg in den vergangenen Jahren immer weiter an: während die mittlere Überlebensrate von CF-Patienten um 1940 in Deutschland noch bei unter einem Jahr lag, war sie zwanzig Jahre später schon auf 10 Jahre angestiegen. Die Fortschritte in der Diagnostik, die Behandlung mit Antibiotika, die Substitution von Pankreasenzymen und die Weiterentwicklungen und Möglichkeiten der Physio- und Inhalationstherapie haben das Überlebensalter bis zur Jahrtausendwende bereits auf 30 Jahre ansteigen lassen. Alleine in den vergangenen zehn Jahren stieg in Deutschland der Median des Überlebens von 31,6 Jahre auf nun 41,6 Jahre (Sens und Stern 2011).

### **2.4. Diagnosestellung**

Ein flächendeckendes Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose existiert in Deutschland leider noch nicht, so dass die Erkrankung nur bei etwa der Hälfte der Patienten im ersten Lebensjahr entdeckt wird. Bei ca. 6 % der Patienten wird die Diagnose erst anhand von Organschäden mit 18 Jahren oder später gestellt. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag in Deutschland 2010 bei 5,3 Jahren (Median: 1,5 Jahre) (Sens und Stern 2011).

In der Regel fallen die Patienten klinisch auf, bei über 50 % der Betroffenen durch respiratorische Störungen und bei 43 % durch Malnutrition. Bei 35 % der Patienten führen Fettstühle und bei bis zu 19 % ein Mekoniumileus zur Diagnose (Reinhardt et al. 2001), und nur 6,2 % der deutschen CF-Patienten werden durch ein aktuell regional erfolgtes Neugeborenen Screening erfasst (Stern et al. 2002).

Bestätigt wird der klinische Verdacht durch zwei positive Schweißtests nach Gibson und Cooke. Durch Auflegen eines pilocarpingetränkten Gelatine-Pads und einer Gleichstromelektrode wird die Schweißproduktion in einem kleinen Hautbereich (Unterarminnenseite) stimuliert, der Schweiß in Kapillaren gesammelt und der Chloridgehalt gemessen. Der Nachweis einer erhöhten Chloridkonzentration im Schweiß

von über 60 mmol/l gilt als pathologisch, Werte zwischen 30 und 60 mmol/l sind grenzwertig, bei Gesunden findet man Werte unter 30 mmol/l. Obwohl allein die Chloridometrie zur Diagnosestellung akzeptiert wird, erfolgt verbreitet nur eine Messung der Leitfähigkeit, der Natrium- oder Natriumchloridkonzentration, die nur orientierenden Charakter haben (Naehrlich 2007).

Weitere Messmethoden sind die Bestimmung der transepithelialen Potenzialdifferenz am Nasenepithel oder in Rektumschleimhautbiopsien in der Using-Kammer mittels Kurzschlussstrom-Messung. Der Immunreaktive-Trypsinogen-Test (IRT) im Neugeborenenblut findet Anwendung in Screeningprogrammen.

Die Mutationsanalytik bzw. Genotypisierung ist aktuell für jeden CF-Patienten zu fordern, weil neue mutationsspezifische Chloridkanalaktivatoren entwickelt werden (Ramsey et al. 2011). Laut weltweit akzeptierten Konsensus beginnt die Diagnosestellung mit dem klinischen Verdacht bzw. dem charakteristischen Phänotyp (oder dem Vorliegen von Geschwistern mit gesicherter CF oder ein positives Neugeborenencreening), dann folgt der Nachweis der CFTR-Dysfunktion durch die Messung erhöhter Chloridkonzentrationen im Schweiß (oder der Nachweis von 2 CF-Mutationen oder abnormer Ionentransporte im Nasenepithel) (Rosenstein und Cutting 1998).

## 2.5. Therapie

Eine kausale Therapie ist noch nicht möglich, Genreparatur oder Impfungen gegen *Pseudomonas* als Hauptproblemkeim stecken noch in der Entwicklung. Allerdings hat der „Protein-Repair“ durch CFTR-Aktivatoren und Potentioren für die erste, leider seltenere Mutation G551D erheblich positive Effekte in allen beteiligten Organsystemen gezeigt (Ramsey et al. 2011). Solange für weitere Mutationen keine effektiven Aktivatoren vorliegen, bleibt die Therapie in erster Linie symptomatisch und zielt auf das Verhindern und Verzögern der fortschreitenden Organdestruktion.

Sie setzt sich zusammen aus (Kerem et al. 2005):

- Physiotherapie und Sport: Atemtherapie, autogene Drainage und Atemmuskeltraining zur Sekretelimination, Thoraxmobilisation, Muskel- und Konditionstraining,
- Ernährungstherapie: fettangereicherte, hochkalorische Ernährung, bei gleichzeitiger Substitution von Pankreasenzymen bei Insuffizienz, Substitution von fettlöslichen Vitaminen, ggf. auch Zusatznahrung über eine perkutane endoskopisch angelegte Gastrostomie (PEG), Behandlung des häufig im Erwachsenenalter auftretenden Diabetes mellitus,

- Medikamentöse Therapie: inhalativ, oral und intravenös zur Bronchodilatation, Mukolyse, antibiotische Behandlung v. a. von Problemkeimen und antientzündliche Therapie, Sauerstoff, hepatoprotektive Therapie und so weiter.

Bei fortgeschrittener Organzerstörung der Lunge ist die Transplantation eine Therapieoption. In Deutschland wurden bis 2008 bei 330 Patienten Lungen transplantiert, bei weiteren 20 mit kombinierter Lungen- und anderer Organtransplantation, v. a. der Leber (Stern et al. 2009). Bei erwachsenen Mukoviszidose-Patienten zeigt sich gegenüber anderen Grunderkrankungen eine etwas bessere Überlebensrate nach TX. So liegt die 30-Tage-Mortalität zwischen 3 % und 8 %, die 1-Jahres-Überlebensrate (JÜR) beträgt 76-93 %, die 5-JÜR 33-62 % und die 10-JÜR liegt zwischen 34-51 % (Schröter und Giese 2007).

## **2.6. Rhinosinusitis - obere Atemwege**

Obwohl die der CF zugrunde liegende Störung sowohl die respiratorische Schleimhaut der oberen und unteren Atemwege betrifft (Coste et al. 1995, Gysin et al. 2000, Ramsey und Richardson 1992), fand die Beteiligung der Nase und Nasennebenhöhlen bisher nur wenig Beachtung. Hinzu kommt, dass nur etwa 10 % der Patienten (King 1991) ungefragt über rhinosinuitische Beschwerden klagen (Rhinorrhoe, nasale Obstruktion, Mundatmung, Riechstörung, gestörten Schlaf, Kopfschmerzen). Die Prävalenz von Sinusitis und Polypen schwankt in den Publikationen zwischen 7 % und 56 %. Im CT weisen fast 100 % der Patienten radiologische Zeichen einer Sinupathie (z.B. Mukozelen, Schleimhautverdickung, Polypen oder eine Aplasie der frontalen Sinus) auf (Coste et al. 1995). Eine Arbeitsgruppe um Babinski zeigte erst kürzlich, dass nur 7,1 % von 126 jungen CF-Patienten keine klinischen oder zytologischen Zeichen einer Rhinosinusitis aufwiesen (Babinski und Trawinska-Bartnicka 2008).

Bei etwa 3 % aller neu diagnostizierten Patienten führte die HNO-Problematik zur CF-Diagnosestellung (Rosenstein und Cutting 1998). Auch schon vor vielen Jahren gaben Autoren (Levine et al. 1987) nasale Polypen als ein wegweisendes Symptom für atypische CF-Formen im Erwachsenenalter an.

Die HNO-Beteiligung führt mit zunehmendem Alter der Mukoviszidosepatienten immer häufiger zu Operationen, die in einigen Studien bei etwas über 20 % der CF-Patienten erfolgten (Henriksson et al. 2002, Koitschev et al. 2006, Ramsey und Richardson 1992), mit einer aufgrund der fortbestehenden Grundproblematik nicht unerheblichen Rezidiv- und Re-Operationsrate von bis zu 50 % nach 1,5 – 2 Jahren (Rowe-Jones und Mackay 1996). Inwieweit die chronische Rhinosinusitis (CRS) neben ihren deutlichen

Auswirkungen auf die Lebensqualität auch die Malnutrition und die pulmonale Destruktion fördert, ob die NNH ein relevanter Ort für eine Erstbesiedlung mit verschiedenen Problemkeimen sind und ob die CRS deren Persistenz begünstigt, ist noch nicht ausreichend untersucht. Viel zu oft wurde in den vergangenen Jahren die Bedeutung unterschätzt und die CRS als Bagatellerkrankung gesehen. Diagnosemöglichkeiten (klinisch oder mittels Rhinoskopie, radiologisch (Röntgen, Sonographie, CT, MRT)), Rhinomanometrie, Mikrobiologie und Therapiemaßnahmen sind uneinheitlich und in ihrer Effektivität v. a. bei CF bis vor wenigen Jahren nur an kleinen Patientenkollektiven eingesetzt worden. Die möglichen Auswirkungen eines clearancegestörten Nasen- und Nasennebenhöhlenbereichs als Eintrittspforte und Reservoir von Problemkeimen, die wesentlicher Grund für das Fortschreiten der pulmonalen Destruktion und der verkürzten Lebenserwartung bei CF-Patienten sind, sollten weiter untersucht werden (Doring und Hoiby 2004, Henry et al. 1992).

Strukturierte und validierte konservative Behandlungskonzepte gibt es nur wenige. Als Therapiemöglichkeiten sollen hier nur aufgezählt werden: Nasentropfen und Nasenduschen, elektrisch unterstützte Nasenduschen/Vernebler, Aerosoltherapie, Nasen- und Nasennebenhöhlenspülungen, sowie die topische Anwendung von Medikamenten wie  $\alpha$ -Sympathomimetika, Steroide, systemische und topische Antibiotika, Mukolytika und Dornase alfa, eine speziell für CF entwickelte DNase zur Verflüssigung von zähem Sekret in CF Atemwegen (Mainz et al. 2011). Die unzureichende Untersuchung der oberen Atemwegsbeteiligung bei CF unterstreicht eine Datenbankabfrage (DIMDI): am 10.12.2011 fanden sich zu den Stichwörtern „Cystic Fibrosis“ und „Lung“ 40.672 Veröffentlichungen, aber nur 1.589 zu „Cystic Fibrosis“ und „Nose“.

## 2.7. Mikrobiologie

Am Anfang der Lungenschädigung stehen meist rezidivierende virale Infektionen, v. a. mit RS- und Influenza-Viren, welche zu einer Schädigung des Lungenepithels führen und das Anheften bakterieller Erreger begünstigen (Prober 1991). Die Folge sind gehäuft Bronchitiden und Pneumonien mit bakterieller Beteiligung. Zu Beginn sind diese Infektionen meist durch *S. aureus* hervorgerufen, etwas seltener durch *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*). Mit zunehmendem Alter sind dann die Infektionen immer häufiger auf *P. aeruginosa* zurückzuführen (Stern et al. 2009). Ob die geänderte Elektrolytkonzentration im Lumen des Bronchialsystems einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit bestimmter antimikrobieller Substanzen hat, ist noch nicht endgültig geklärt. Den größten Pathogenitätsfaktor bildet die Zähigkeit des hochviskösen Sekrets und damit

die eingeschränkte mukoziliäre Clearance der unterschiedlichen Erreger, von denen bei *S. aureus* (Ulrich et al. 1998), *P. aeruginosa* (Worlitzsch et al. 2002), aber auch bei *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) oder *H. influenzae* bekannt ist, dass sie an das respiratorische Muzin binden können.

### **2.7.1. *Pseudomonas aeruginosa***

*P. aeruginosa* ist ein aerobes, aber auch anaerob wachsendes, gramnegatives begeißeltes, bewegliches Stäbchenbakterium von ca. 0,6-0,9 µm Breite und 1,5-30 µm Länge und kommt in der Natur in feuchter Umgebung im Erdreich, in Gewässern, auf Pflanzen und Tieren weit verbreitet vor. Sämtliche Feuchtreservoirs in der Umgebung der Patienten können leicht Pseudomonaden beherbergen, so auch Aquarien, Pflanzen in Hydrokultur, Biomüll, Luftbefeuchter und sanitäre Anlagen, aber auch die für die Therapie der CF eingesetzten Inhalationsgeräte. Selbst das Krankenhaus bietet Nährboden für die Keime und somit eine erleichterte Übertragung von einem Patienten auf den anderen, z.B. durch gemeinsame Toiletten, Behandlungsräume, kontaminierte Hände von ärztlichem und pflegerischem Personal. In diesem Sinne beachtenswert ist eine Untersuchung auf deutschen Kinderstationen, bei der 87,5 % aller Waschbecken mit *P. aeruginosa* kontaminiert waren (Doring et al. 1996).

Die gestörte mechanische Abwehr der Lunge durch die Dyskrie, sekundäre Ziliendyskinesie und verminderte mukoziliäre Clearance prädisponiert die CF-Atemwege für diesen Keim. Weitere pathophysiologische Mechanismen in Anwesenheit von *P. aeruginosa* sind unter anderem die verstärkte Wirkung von NF-κB, die unkontrollierte neutrophile Inflammation, Dysregulation der Zytokine und TNF-α-Überproduktion (Kiefer und Hirche 2009). Eine Reihe von Virulenzfaktoren und die Fähigkeit zur Bildung von Biofilmen bieten den Bakterien Schutz vor verschiedenen Antibiotika, ermöglichen einen Gentransfer und verschaffen so einen Selektionsvorteil.

Eine Infektion mit *P. aeruginosa* bei CF-Patienten läuft in vier Phasen ab (Wiedemann und Von der Hardt 2002), vom ersten Nachweis nichtmukoider Erreger bis zur chronischen Lungeninfektion durch die mukoide Variante. Ob die Fähigkeit, einen Polysaccharidmantel (Alginate) zu bilden und damit riesige Bakterienverbände bzw. Biofilme entstehen zu lassen, eine Stress-Reaktion des Keimes darstellt, ist noch nicht endgültig bewiesen. Die verminderte Sauerstoffkonzentration im Inneren des viskösen, dehydrierten Mukus scheint aber die Entstehung von Biofilmen zu begünstigen (Matsui et al. 2006). Alginate führt zu einem Schutz der Bakterienzelle vor den Granulozyten durch Hemmung der Chemotaxis und Induktion von IL-1 und TNF-α und ist somit relevant für die Persistenz von *P. aeruginosa* in der CF-Lunge.

Auch der Bericht der Qualitätssicherung Mukoviszidose zeigt, dass bei Patienten mit kontinuierlichem Nachweis von *P. aeruginosa* die Lungenfunktion signifikant abnahm, gegenüber Patienten ohne *P. aeruginosa*. Die Mortalität bis zum Jahr 2008 ist z.B. bei Patienten, die 1995 *P. aeruginosa* positiv waren, mit 35,5 % signifikant höher als bei Patienten ohne *P. aeruginosa* (19,7 %) (Stern et al. 2009). Auch spielt der Zeitpunkt des Erstkontaktes bzw. der ersten Persistenz des Erregers eine Rolle. Bei früher Besiedlung bis zum fünften Lebensjahr ist das Risiko, in den folgenden 8 Jahren zu versterben, 2,6mal höher als bei später erlangter chronischer Infektion (Emerson et al. 2002). Der bleibende Nachweis der als nicht mehr eradizierbar angesehenen mukoiden Variante führt zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der Lungenfunktion und des klinischen Zustandes (Li et al. 2005).

Die Eradikation des Keims bei intermittierendem Nachweis (innerhalb eines Jahres, weniger als die Hälfte der Kulturen positiv (Lee et al. 2003)) sollte also im Vordergrund stehen, auch, weil bei frühen, nicht mukoiden Verlaufsformen häufig bereits eine schlechtere klinische Verfassung bei erhöhten inflammatorischen Parametern zu beobachten ist.

Ein zentrales Feld der Forschung und Behandlung muss daher die Vorbeugung mit Verhinderung der Erstkolonisation sein sowie die Eradikation einer frühzeitig festgestellten ersten Besiedlung des Atemwegssystems. Besondere Wichtigkeit hat dabei die Erfassung möglicher Nischen für eine Erstbesiedlung und Persistenz des Keimes und die Entwicklung und Prüfung von Behandlungskonzepten.

### **2.7.2. *Staphylococcus aureus***

Bis zu 30 % der gesunden Menschen sind chronisch mit *S. aureus* kolonisiert, v.a. im Bereich der vorderen Nasenabschnitte und des Nasopharynx (Wertheim et al. 2005). Gleichzeitig ist *S. aureus* der bei Kindern mit CF am häufigsten gefundene Atemwegskeim. Das Projekt Qualitätssicherung Mukoviszidose berichtet von einer Nachweishäufigkeit von 60-82 % bei bis 18-jährigen Patienten (Stern et al. 2007).

Es handelt sich bei *S. aureus* um ein unbewegliches, zwischen 0,8 und 1,2 µm großes, in Haufen angeordnetes grampositives Bakterium, welches in der Luft und auf fast allen trockenen Oberflächen vorkommen kann, so auch auf Staub, Textilien und eben der menschlichen Haut selbst.

Die Kolonisation der Atemwege bei CF-Patienten wird, wie auch bei *P. aeruginosa*, durch die veränderte Sekretbeschaffenheit und die Dehydratation des Mukus begünstigt. Der Keim bindet weniger an den Epithelien als vielmehr spezifisch am Mukus selbst (Trivier et al. 1997). Die durch *S. aureus* resultierende Gewebsschädigung ist geprägt durch die



inflammatorische Antwort des Wirts mit Freisetzung von TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, dem Komplementsystem, Neutrophilenproteasen, andererseits aber auch durch bakterielle Produkte mit zytotoxischen Stoffen wie  $\alpha$ -Toxin,  $\beta$ -Toxin,  $\delta$ -Toxin, Proteasen, Lipasen und Koagulase.

Als Verteidigungsmechanismus kann *S. aureus* so genannte small colony variants (SCV) bilden, also genetisch mutierte *S. aureus*-Stämme, welche antibiotikaresistenter sind und die Langzeitpersistenz beim Kranken ermöglichen (Kahl et al. 1998). Die Ausbildung von SCV wird durch die Anwesenheit von *P. aeruginosa* gefördert (Mitchell et al. 2010).

Dieser Zusammenhang zwischen einer *S. aureus*-Kolonisation und der Besiedlung mit *P. aeruginosa* wird kontrovers diskutiert. So scheint *S. aureus* nicht nur in vitro das Wachstum der Pseudomonaden zu behindern (Imundo et al. 1995), da beide Erreger an einem identischen, bei CF vermehrt exprimierten Rezeptor binden (AsialoGM1 – Glykolipid der Zellmembran). Beide Bakterien produzieren Faktoren, die den jeweils anderen im Wachstum hemmen (Shibl und Al-Sowaygh 1980, Machan et al. 1991), während in niedriger Konzentration auch synergistische Effekte zu beobachten sind (Hendricks et al. 2001).

Wie beim allgemeinen Krankenhauspatientengut wird auch bei CF-Patienten ein gehäuftes Auftreten nosokomialer Infektionen mit Methicillin- bzw. multiresistenten *S. aureus* (MRSA)-Stämmen beobachtet. Dies hat erheblichen Zusatzaufwand durch die notwendige Isolation der Patienten zur Folge und führt vor allem im Kindes- und Jugendalter zu einer schnelleren Verschlechterung der Lungenfunktion (Sagel et al. 2009).

Eine antibiotische Reduktion von *S. aureus* in den Lungen führte bei manchen Beobachtungen zu einer häufigeren *P. aeruginosa*-Besiedlung, vermehrt in älteren Untersuchungen durch eine nicht ausreichende Pseudomonas-Wirksamkeit der eingesetzten Antibiotika (Bauernfeind et al. 1988).

### **3. Ziele der Arbeit**

Diese Studie soll anhand eines größeren multizentrisch rekrutierten Kollektivs von CF-Patienten die Häufigkeit und den Grad verschiedener subjektiver Beschwerden im Hals-Nasen-Ohrenbereich erfassen. Dabei sollen die EP3OS (European Position Paper on Rhinosinusitis an Nasal Polyps - (Fokkens et al. 2007)) Konsens-Kriterien zur Diagnosestellung einer chronischen Rhinosinusitis - rückblickend auf die Beschwerden im vergangenen Jahr - angewendet und die aktuellen Beschwerden zum Zeitpunkt der Studienrekrutierung mittels eines validierten HNO-Fragebogen (SNOT 20 GAV) erfasst werden. Uns interessiert weiterhin, wie diese Beschwerden bisher therapiert wurden und wie viele Patienten sich bereits Operationen an den oberen Atemwegen unterzogen. Unterscheidet sich das Beschwerdebild der operierten Patienten von den nichtoperierten? Die Bildung von zähem Sekret im Rahmen der Grundkrankheit bildet die Grundlage für eine intermittierende und schließlich kontinuierliche Besiedlung der oberen und unteren Atemwege mit Problemkeimen wie *S. aureus*, *H. influenzae* und *P. aeruginosa*. Diese Keime sind bekannt als wesentlicher Grund für das Fortschreiten der pulmonalen Destruktion und damit der deutlich verkürzten Lebenserwartung von CF-Patienten. Der clearancegestörte Nasen- und Nasennebenhöhlenbereich kann Eintrittspforte und Reservoir der genannten Keime sein. Mit unserer Querschnittsstudie wollen wir nun zielgerichtet die oberen Atemwege mikrobiologisch untersuchen. Dabei wollen wir nichtinvasive in der allgemeinen Routinebetreuung nutzbare Techniken zur Materialgewinnung evaluieren, neben dem Nasenabstrich und den Schnaubpräparat die nasale Lavage mit 2 x 10 ml isotoner Saline. Unterscheiden sich die verschiedenen Methoden bzgl. des gefundenen Keimspektrums? Welche Methode erscheint am sensitivsten und am Besten für die tägliche Routine geeignet? Welche der nasal gefundenen Keime werden auch pulmonal gefunden? Somit stellen wir für die mikrobiologische Untersuchung folgende Hypothese auf: Wenn die Keimbefestigung der oberen und unteren Atemwege mit der Zeit, im Sinne der „One Airway-Hypothese“ zum Ausgleich kommt, sollte eine genetische Verwandtschaft von Problemkeimen wie *P. aeruginosa* und *S. aureus* in beiden Atemwegsetagen nachweisbar sein.

Mit dem Wissen um den Befestigungsstatus wollen wir folgende Gruppen gegenüberstellen:

- pulmonal dauerhaft besiedelt vs. nicht dauerhaft besiedelt,
- dauerhaft besiedelt und ohne nasalen Keimnachweis,
- dauerhaft besiedelt und mit nasalen Keimnachweis.

Diese Gruppen wollen wir hinsichtlich Lungenfunktion, rhinosinuitischen Beschwerden, OP-Status und CF-Krankheitsstatus sowie hinsichtlich der Antibiotikatherapie im vergangenen Jahr vergleichen.

Weiterhin betrachten wir den gleichzeitigen Nachweis von *P. aeruginosa* und *S. aureus* in den einzelnen Kompartimenten und erhoffen uns damit eine Aussage, ob sich die beiden Keime beeinflussen.

Wir wählten eine multizentrische Herangehensweise, um mit den untersuchten Patienten hinsichtlich des Alters und des pulmonalen Besiedlungsstatus möglichst der gesamtdeutschen CF-Population näher zu kommen.

## 4. Methodik

### 4.1. Patienten

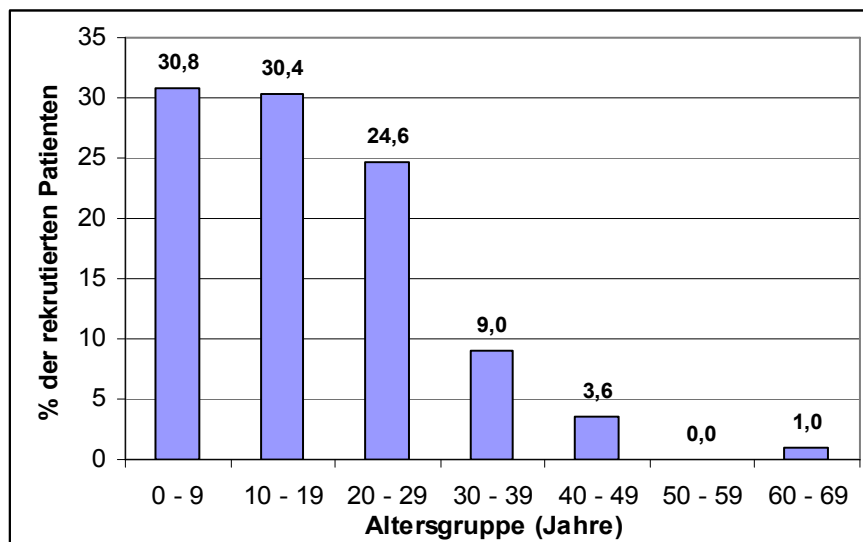
Im Rahmen der durch die Kinderklinik Jena initiierten multizentrischen interdisziplinären Querschnittsstudie wurden im Zeitraum von November 2005 bis Ende 2006 an fünf Studienzentren insgesamt 187 Patienten rekrutiert, um HNO-assoziierte Probleme von Mukoviszidosepatienten zu erfassen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 17,2 Jahre und lag damit nahe dem durchschnittlichen Alter aller deutschen CF-Patienten (17,7 Jahre) im Jahre 2005. Der jüngste rekrutierte Patient war knapp 4 Monate alt, der älteste 68 Jahre und damit der älteste in Deutschland registrierte Patient mit gesicherter Diagnose (Mainz et al. 2006). 15,3 % der Patienten waren jünger als 6 Jahre und 45,4 % älter als 18 Jahre (zum Vergleich Deutschland 2005: 43,4 %  $\geq$  18 Jahre). 43,3 % der Patienten waren weiblich (Tab. 1, Abb. 1).

**Tabelle 1:** Verteilung der Studienpatienten nach Studienzentrum

Studienzentrum	Gesamt		Geschlecht				Alter			
	n	% von Gesamt	weiblich		männlich		MW	SA	Min.-Max.	Median
			n	%	n	%				
Jena	79	42,2	39	49,4	40	50,6	17,4	14,2	0 - 68	17
Erlangen	68	36,4	25	36,8	43	63,2	15,0	10,6	2 - 43	12
Chemnitz	29	15,5	12	41,4	17	58,6	20,4	7,9	6 - 33	22
Aue	7	3,7	2	28,6	5	71,4	17,3	4,2	12 - 24	17
Plauen	4	2,1	3	75,0	1	25,0	26,3	9,5	19 - 40	23
Gesamt	187	100,0	81	43,3	106	56,7	17,2	11,9	0 - 68	17

Teilnehmende Einrichtungen:

- Jena = CF-Zentrum für Kinder und Erwachsene,  
Universitätsklinikum Jena (OA Dr. J. Mainz, Studienleitung)
- Erlangen = CF-Zentrum Kinderklinik,  
Universitätsklinikum Erlangen (OA Dr. L. Nährlich)
- Chemnitz = CF-Ambulanz, Klinikum Chemnitz GmbH (Dr. M. Käding)
- Aue = CF-Ambulanz für Kinder und Erwachsene,  
Helios Klinikum Aue (PD Dr. G. Frey)
- Plauen = CF-Ambulanz für Kinder und Erwachsene,  
Kinderklinik des Vogtland-Klinikums Plauen (OÄ Dr. K. Thoss)



**Abbildung 1:** Anteil der rekrutierten Patienten in Prozent in den verschiedenen Altersgruppen.

Folgende Einschluss- und Ausschluss-Kriterien galten in dieser Studie:

**Einschlusskriterium:** gesicherte Mukoviszidose mit 2 positiven Schweißtests und/oder genetischer Diagnosesicherung

**Ausschlusskriterium:** aktuelle systemische pseudomonaswirksame Therapie

Neben den routinemäßigen Untersuchungen erfolgte die anamnestische Erhebung der HNO-Probleme, Medikamenteneinnahme und OP-Anamnese, eine Rhinomanometrie (wenn die Mitarbeitsfähigkeit gegeben war bzw. der Patient > 5 Jahre alt war) und die Entnahme von Proben aus den oberen Atemwegen zur mikrobiologische Untersuchung. Anschließend wurden der Patient (ebenfalls wenn älter als 5 Jahre oder bei klinischer Indikation) von HNO-Ärzten endoskopisch nasal untersucht. Alle Studienteilnehmer bzw. deren Erziehungsberechtigte wurden mündlich und schriftlich über den Zweck dieser Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung.

Ein positives Votum und die Genehmigung für diese Studie von der zuständigen Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität lagen vor.

#### 4.2. Untersuchungsmaterialien

Die rhinomanometrischen Daten sowie die Daten der endoskopischen HNO-Untersuchung wurden für die Promotionsarbeit nicht ausgewertet. Eine Übersicht über die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten findet sich in folgender Tabelle (Tab. 2).

**Tabelle 2:** Übersicht über die erhobenen Daten und Befunde

<b>Erhobene Daten</b>
Anamnestiche Daten
- Demografische Daten
- Keimbeseidlung
- OP-Anamnese
- Therapie-Anamnese
Lungenfunktion/Laborwerte
Anamnese zu rhinosinuitischen Beschwerden
- Beschwerden der vergangenen Jahre
- subjektiver aktueller Symptomenscore (SNOT-20 GAV)
Mikrobiologische Untersuchungen
- obere Atemwege: nasale Lavage, Nasenabstrich, Schnaubpräparat
- untere Atemwege: Sputum oder Rachenabstrich
- Pseudomonas – Genotypisierung
- Staphylokokken – Genotypisierung
HNO-Befund – Rhinoskopie

#### 4.2.1. Anamnestiche Daten

Die folgenden Daten wurden durch die Prüfärzte in den teilnehmenden Mukoviszidose-Ambulanzen erhoben, in einem standardisierten Datenerhebungsbogen (Case Report Form, CRF) festgehalten und beschreiben den Gesundheits- und Allgemeinzustand der CF-Patienten zum Zeitpunkt der Studienrekrutierung.

Grundsätzlich waren bei der Studie keine Blutentnahmen vorgesehen und nur Werte aufzuführen, wenn diese auch ohne Teilnahme an der Studie vorgelegen hätten oder erhoben werden mussten. Die im Datenerhebungsbogen handschriftlich dokumentierten Daten gehen aus der Patientenakte (Originaldaten, Quelldaten) hervor. Die Prüfärzte wurden durch Mitarbeiter der Studienleitung geschult und die Richtigkeit der eingetragenen Daten im Intervall durch einen Monitor in den Studienzentren überprüft.

##### 4.2.1.1. Demografische Daten

- Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten sowie
- bei Patienten unter 18 Jahren das daraus ermittelte Längen-Soll-Gewicht nach Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Diese Perzentilen basieren auf den Größen- und Gewichtsangaben von über 17.000 Jungen und über 17.000 Mädchen im Alter von 0 bis 18 Jahren aus Jena.

- bei Patienten über 18 Jahren der Body Mass Index (BMI),  
$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (in kg)} : (\text{Körpergröße in m})^2$$
- weiter der Shwachman-Kulczycki-Score ohne Röntgen (Shwachman und Kulczycki 1958): dieser erfasst in vier Kategorien, für die Punkte zwischen 0 und 25 vergeben werden, die allgemeine Aktivität, klinischer Lungenstatus, Ernährung und Gedeihen sowie das beurteilte Röntgenbild. Die Gesamthöchstpunktzahl beträgt 100 Punkte und spricht für einen klinisch gesunden Patienten. Zu diesem Score ist aber anzumerken, dass die Inter- und Intra-Beobachter-Reproduzierbarkeit nie untersucht wurde (nach Kraemer in (Reinhardt et al. 2001)) und die Vergabe der Punkte rein subjektiv ist, die Therapiecompliance und der Infektstatus werden nicht betrachtet. Die Beurteilung des Röntgenbildes nach den im Originaltext aufgeführten Kriterien gilt als zu pragmatisch (Kraemer in Reinhardt 2001) und wurde daher auch von uns nicht verwendet. Somit betrug die erreichbare Höchstpunktzahl in unserer Studie 75 Punkte.
- Das Alter bei Erstdiagnose, Probleme die zur Diagnose CF führten, wie die Diagnose gesichert wurde und, wenn bekannt, der CF-Genotyp,
- Pankreasinsuffizienz, Diabetes oder andere assoziierte Probleme.

#### 4.2.1.2. Keimbesiedlung

Als pulmonal dauerbesiedelt im Sinne dieser Studie galten Patienten, bei denen innerhalb der letzten 12 Monate mindestens die Hälfte der Befunde (mind. alle 3 Monate wiederholt) von Sputum oder Rachenabstrich für folgende Keime positiv waren:

- *P. aeruginosa*, sowie die Unterscheidung zwischen mukoider und nicht mukoider Form. Bei Nachweis der mukoiden Form oder signifikantem Titeranstieg der Pseudomonas-Antikörper wurde die chronische Besiedlung angenommen.
- *S. aureus* (sowie ggf. Differenzierung multi- (bzw. methicillin-) resistent (MRSA),
- *H. influenzae*.

Andere Problemkeime wie z.B. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Aspergillus*-Arten oder *Klebsiella*-Arten wurden ebenfalls erfasst. Wenn innerhalb des vorangegangenen Jahres im Serum Antikörper gegen *P. aeruginosa* erfasst wurden (Protease, Elastase und Exotoxin A), wurden auch diese Werte erhoben.

#### 4.2.1.3. **OP-Anamnese**

Erhoben wurden in Form eines Fragebogens bisherige Operationen im Bereich der Nase bzw. der Nasennebenhöhlen. Unterteilt wurde, soweit diese Interventionen isoliert erfolgten, in:

- Polypektomien,
- Operationen an den Nasennebenhöhlen,
- Eingriffe an den Nasenmuscheln (Konchotomie) und Septumplastiken,
- Adenotomien und andere Operationen.

Angegeben wurden die Häufigkeit und das Jahr der jeweiligen Operationen. Wenn möglich, sollten OP-Berichte beigelegt werden.

#### 4.2.1.4. **Therapie-Anamnese**

Mit Hilfe des rekrutierenden Arztes sollten zur medikamentösen und konservativen Therapie im vergangenen Jahr und zur aktuellen Behandlung in folgenden Bereichen Angaben gemacht werden:

- abschwellende Nasentropfen: Art und Häufigkeit, Gebrauch länger als sieben Tage am Stück,
- Häufigkeit Antibiotikatherapie, unterteilt in:
  - o orale Antibiotika (ohne Zithromax),
  - o inhalative Antibiotika,
  - o i.v.-Therapiezyklen.
- Zithromax-Therapie (bei CF mit *P. aeruginosa* Dauerbesiedlung ist die Therapie antientzündlicher Standard),
- Desoxyribonuklease (DNase) – Therapie,
- Art und Häufigkeit des Gebrauchs von Antimykotika, Antihistaminika, Steroide (nur systemisch und als Nasenspray, nicht bronchial inhalativ) und Schleimlöser sowie
- die Anwendung von Nasenduschen und nasalen Inhalationen.

#### 4.2.1.5. **Lungenfunktion und Laborwerte**

Bei ausreichender Mitarbeit des Patienten wurden folgende Lungenfunktionsparameter sowohl als absolute Werte, als auch in Prozent des Normalwertes bei entsprechendem Alter, Größe und Gewicht aufgeführt: Vitalkapazität (VC), Einsekundenkapazität (FEV1), Residualvolumen (RV) in Litern, maximaler expiratorischer Fluss bei 25% der Vitalkapazität (MEF25) und zwischen 25 % und 75 % (MEF25/75). Zusätzlich wurde pulsoximetrisch die periphere Sauerstoffsättigung des Blutes (SaO<sub>2</sub>) ermittelt.



#### **4.2.2. Anamnese zu rhinosinuitischen Beschwerden**

Im Rahmen der vorliegenden Querschnittsstudie sollen die Häufigkeit und Schwere von chronisch rezidivierenden rhinosinuitischen Beschwerden bei CF erfasst werden. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gebeten, zwei Fragebögen auszufüllen. Waren die Patienten zu jung (kleiner 6-8 Jahre), sollten die primären Bezugspersonen (Eltern) dies übernehmen. Da die Fremdbeurteilung mancher Symptome (z. B. Geschmacksminderung) schwierig ist, wurde bei beiden Fragebögen noch die Spalte „nicht beurteilbar“ eingefügt, welches dann zum Ausschluss dieser Patienten aus der betreffenden Berechnung und somit zu unterschiedlichen Fallzahlen (n) führte.

##### **4.2.2.1. Beschwerden der vergangenen Jahre**

Basierend auf verschiedenen etablierten Symptomenscores wurde ein eigener Fragebogen entworfen. Die Patienten sollten die Häufigkeit des Auftretens von 16 verschiedenen Symptomen in den letzten Jahren abschätzen. Folgende sechs Abstufungen waren möglich:

- „nie“,
- „selten“ - insgesamt weniger als 1 Woche des Jahres,
- „ab und zu“ - insgesamt < 1 Monat des Jahres,
- „oft“ - insgesamt < 3 Monate des Jahres,
- „häufig“ - insgesamt < 6 Monate des Jahres,
- „fast ständig“.

Es konnte auch „nicht beurteilbar“ angekreuzt werden. Außerdem wurde gefragt, ob die Symptome jahreszeitlich gehäuft auftreten oder eben „nur bei Infekten“.

##### **4.2.2.2. Subjektiver aktueller Symptomenscore: SNOT-20 GAV**

Die aktuellen Beschwerden wurden mit dem Sino-Nasal Outcome Test (SNOT)-20, einem validierten Fragebogen (Baumann et al. 2007) zu den Symptomen der chronischen Rhinosinusitis, erfasst. Neben den zwanzig Items der German Adapted Version (SNOT-20 GAV) erfassten wir zwei weitere CF-relevante Parameter (Geschmacks- und Appetitminderung). Bei der Berechnung der Scores gingen diese 2 Parameter nicht ein. Die Patienten wurden gebeten, die zutreffenden HNO-Beschwerden in Abhängigkeit von der aktuellen Beeinträchtigung bzw. Schwere anzukreuzen:

- |                          |             |
|--------------------------|-------------|
| - kein Problem           | = 0 Punkte, |
| - sehr geringes Problem  | = 1 Punkt,  |
| - geringes Problem       | = 2 Punkte, |
| - mittelgradiges Problem | = 3 Punkte, |

- hochgradiges = 4 Punkte,
- „schlechter kann es nicht mehr werden“ = 5 Punkte.

Bei Fremdbeurteilung, z. B. durch die Eltern, konnte auch „nicht beurteilbar“ angekreuzt werden.

Die 20 Fragen des SNOT-20 GAV werden nach Baumann in folgende Subscores eingeteilt:

- primär nasale Symptome (PNS): Nasenatmungsbehinderung, Niesreiz, ständige nasale Sekretion, dickes schleimiges Nasensekret, Riechminderung,
- sekundäre rhinogene Symptome (SRS): Sekretfluss in den Rachen, Räusperzwang bzw. trockener Hals, Husten, Druckgefühl auf den Ohren, Ohrenschmerz, Gesichtsschmerz, Druckgefühl im Gesicht,
- allgemeine Lebensqualität (ALQ): Schwindelgefühl, Probleme beim Einschlafen, nächtliches Aufwachen, Tagesmüdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwäche, Frustration/Rastlosigkeit/Reizbarkeit, Traurigkeit, Peinlichkeit der Symptome der Erkrankung.

Die Gesamtscore wird durch Addition der Punktwerte der Einzelfragen berechnet. Insgesamt können also bei den 20 Fragen des SNOT bis zu 100 Punkte erreicht werden. Die Subscores werden folgendermaßen berechnet: Nach Addition der Punktwerte der Einzelfragen erfolgt die Division des erhaltenen Wertes durch die Summe der Spannweiten der Einzelfragen und anschließend die Multiplikation mit 100. Damit haben auch alle Subscores eine mögliche Spannweite von 0–100 (Baumann et al. 2008).

#### **4.2.3. Mikrobiologische Untersuchungen**

Im Rahmen der Studie wurden verschiedene Methoden zur Gewinnung pathogener Keime aus den oberen Atemwegen verglichen. Die Validierung eines der Verfahren war kein Ziel der Arbeit, da gegenwärtig noch als Goldstandard die sterile Punktion der NNH angesehen wird. Im Klinikalltag scheidet sie jedoch wegen ihrer Invasivität als Screeningmethode aus. Vergleiche mit dieser Referenzmethode erfolgten in einem anderen Rahmen.

Die Proben wurden gemäß deutscher Qualitätsstandards für CF-Mikrobiologie (Hogardt et al. 2006) von den mikrobiologischen Laboratorien der teilnehmenden Kliniken kulturell angezüchtet; zu weiten Teilen erfolgte eine Resistenzbestimmung entsprechend der aktuellen Standards. Besonderes Augenmerk wurde auf die bei CF besonders relevanten Problemkeime *P. aeruginosa* und *S. aureus* gelegt.

Bei Nachweis von *P. aeruginosa* Stämmen aus nasalem oder bronchialem Material erfolgte eine Keim-Asservierung auf Schräg-Agar bei Raumtemperatur bis zum Versand des Materials ins molekulargenetische Labor von Prof. Dr. B. Tümmler (Hannover) zur

Genotypisierung und bei Nachweis von *S. aureus* in das Referenzlabor von Frau Prof. Dr. B. Kahl (Münster).

#### 4.2.3.1. **Obere Atemwege**

In Abhängigkeit von der Mitarbeitsfähigkeit des Patienten konnten zur Erfassung der Keimbesiedlung der oberen Atemwege verschiedene Methoden Anwendung finden. Bei einem Teilkollektiv erfolgte die parallele Bestimmung mit zwei oder mehr Methoden zum orientierenden Vergleich ihrer Sensitivität.

##### **Nasale Lavage**

Die nasale Lavage (NL, Nasenspülung) erfolgte als primäre Methode bei ausreichender Mitarbeitsfähigkeit, wenn keine nasalen Blutungszeichen oder Trommelfellperforationen vorlagen. Sie ermöglicht den gesamten Nasenbereich und zum Teil auch die Nasennebenhöhlen zu erreichen: 10 ml handwarmer NaCl 0,9 %-Lösung wurden bei verschlossenem Gaumensegel in jeden Nasengang eingebracht, die Lavageflüssigkeit sollte nach ca. 10 Sekunden durch die vorderen Nasenöffnungen in einen sterilen Behälter (z.B. Nierenschale) entleert und gesammelt werden. Die Kontamination der NL mit Speichel oder Sputum aus dem Mund- und Bronchialbereich war unbedingt zu vermeiden; anschließend folgte der Versand des Materials in einem sterilen Röhrchen. Ausreichendes Verschließen des Gaumensegels war erfahrungsgemäß erst ab einem Patientenalter von 6-8 Jahren nach entsprechender Schulung mit einer bebilderten Patientenanleitung zur Standardisierung möglich.

##### **Schnaubpräparat**

Hierfür sollte der Patient kräftig in eine sterile Kompressen schnäuzen. Wenn sich genügend Material in der Kompressen befand, wurde davon ein Abstrich genommen und in einem sterilen Röhrchen mit Transportmedium zur Anzucht in das mikrobiologische Labor versandt.

##### **Nasenabstrich**

Bei ungenügender Mitarbeitsfähigkeit oder Misslingen der nasalen Lavage oder zu wenig Sekretbildung beim Schnaubpräparat konnte auch ein Nasenabstrich untersucht werden. Dafür wurde nach anteriorer Rhinoskopie ein steriler Abstrichtupfer gerade und tief in den unteren Nasengang eingeführt und beim Rückzug leicht nach außen oben verwinkelt, so dass nach Möglichkeit der Bereich der mittleren Nasenmuschel mit den Ostien zu Sinus maxillares und ethmoidales tangiert wurde. Im Röhrchen wurde das Material mit Transportmedium an das Labor versandt.

#### 4.2.3.2. **Untere Atemwege**

Gleichzeitig wird im Rahmen jeder routinemäßigen Vorstellung eines CF-Patienten im CF-Zentrum standardgemäß eine Sputum-Probe bzw. bei mangelnder Sputum-Produktion oder unzureichender Kooperation ein tiefer Rachenabstrich gewonnen. Der Rachenabstrich sollte nach willkürlichem Hustenstoß oder nach Husteninduktion durch Berühren der Rachenhinterwand mit einem Stieltupfer und Abschöpfen des hochgehusteten Sekretes über dem Larynxbereich erfolgen. Entsprechend der routinemäßigen Prozesse wird das Material zur mikrobiologischen Anzucht ins Labor weitergereicht.

#### 4.2.3.3. **Erfassung der genotypischen Relation der Keime aus oberen und unteren Atemwegen**

Neben der mikrobiologischen Anzucht und Resistenzbestimmung von Keimen soll mit hochsensitiven molekulargenetischen Methoden der „Verwandtschaftsgrad“ von Keimen der oberen und unteren Atemwege analysiert werden.

##### ***Pseudomonas*-Genotypisierung**

Bei Nachweis von *P. aeruginosa* Stämmen im nasalem und bronchialem Material erfolgte die Genotypisierung im Labor von Prof. Dr. B. Tümmler, Hannover mittels dem *P. aeruginosa* Array Tube (AT) Kit der Fa. CLONDIAG, Jena. Die erneut auf einer Platte gezüchteten Pseudomonaden wurden abgeimpft, gewaschen und lysiert. Die Zielsequenzen der freigesetzten genomischen DNA wurden durch eine Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) in wiederholten Zyklen simultan vervielfältigt (Ziel: 0,5 - 2 µg intakter DNA je Klon), biotinmarkiert (Biotin-16-dUTP) und danach auf dem Mikroarray hybridisiert. Das Array enthielt geeignete Oligonukleotid-Sonden auf Basis der Sequenzbereiche von 16 SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) aus konservierten *P. aeruginosa* Genen sowie weitere spezifische DNA-Sequenzen aus Geninseln und Pathogenitätsfaktoren wie *exoS*, *exoU* oder Flagellin. Diese zusätzlichen Sequenzen ermöglichten eine hochdifferenzierte Typisierung, die in der Gesamtheit aller verwendeten Faktoren eine Genauigkeit von > 99,99 % erreicht (Wiehlmann et al. 2007). Die Hybridisierungssignale werden farblich sichtbar gemacht und die kalorimetrische Farbreaktion am AT-Lesegerät detektiert. Gleichzeitig werden die Signale in einen binären Multilocus-Genotyp konvertiert, der den Vergleich mit anderen Proben sowohl direkt, als auch in Datenbanken ermöglicht.

### ***Staphylokokken-Genotypisierung***

Im molekulargenetischen Labor von Fr. Prof. Dr. Kahl, Münster, wurde bei *S. aureus*-Nachweis in beiden Atemwegsetagen das Gen (spa-Gen) isoliert, welches das auf der Bakterienzellwand enthaltene Protein A kodiert. Der zur Unterscheidung der einzelnen Klone untersuchte Polymorphismus liegt in der X-Region des spa-Gens. Nach DNA-Separation und Amplifikation mit Hilfe der Primer spa-1113f (5'-TAAAGACGATCCTTCGGTGAGC-3') und spa-1514r (5'-CAGCAGTAGTGCCGTTTGCTT-3') (Kahl et al. 2005) erfolgte die Sequenzierung des PCR-Produkts. Die spa-Repeats erhielten einen alpha-numerischen Code, welcher eine eindeutige Zuordnung der einzelnen Klone ermöglicht. Benutzt wurde hierzu die Ridom StaphType Software (Harmsen et al. 2003).

### **4.3. Statistische Methoden**

Alle erhobenen Daten wurden während der Rekrutierungsphase in einer zentralen Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2003 - Microsoft Corporation, Redmond, USA) gespeichert, welche schon bei Eingabe nach bestimmten Gültigkeits- und Plausibilitätskriterien die Werte prüfte. Deskriptiv wurde die Verteilung der einzelnen Werte dargestellt und Ausreißer in den CRFs und/oder den Patientenakten als mögliche Erhebungs- oder Eingabefehler nachkontrolliert. Tabellen mit Lage- und Streuungsmaßen, insbesondere unter Angabe von 95 %-Konfidenzintervallen, wurden je nach Skalentyp aufgestellt.

Die explorative Datenauswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS für Windows Version 11.5.1 (SPSS Inc., Chicago, Illinois 60606) nach dem Eingang aller zur Auswertung bestimmten Parameter nach Abschluss der Rekrutierungsphase.

Bei Irrtumswahrscheinlichkeiten ( $p$ ) kleiner oder gleich 0,05 wurden die je nach Fragestellung benannten Nullhypothesen verworfen und ein signifikanter Unterschied bzw. die Alternativhypothese angenommen. Bei  $p \leq 0,01$  sprachen wir von sehr signifikanten und bei  $p \leq 0,001$  von höchst signifikanten Unterschieden.

Die Verteilung der Werte bei intervallskalierten Daten wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Da kaum eine erhobene Variable normalverteilt war, wurden die Mittelwerte bzw. Mediane mit nichtparametrischen Tests (U-Test nach Mann und Whitney) verglichen. Dieser Test wurde auch für den Vergleich von jeweils zwei unabhängigen Stichproben bei ordinalskalierten Variablen vorgenommen. Die Unabhängigkeit zweier nichtmetrischer, nominal- oder ordinalskalierter Variablen wurde in Kreuztabellen dargestellt und mittels Chi-Quadrat-Test (nach Pearson) überprüft. Bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Zur Quantifizierung eines Zusammenhangs wurde als Korrelationsmaß bei ordinalen Variablen der Spearman'sche Korrelationskoeffizient „ $r$ “ benutzt. Nominalskalierte, dichotome Variablen wurden dabei ebenfalls als ordinalskaliert betrachtet. Eine geringe Korrelation wurde angenommen bei einem  $r$  zwischen 0,2 und 0,5, eine mittlere Korrelation zwischen 0,5 und 0,7; eine hohe zwischen 0,7 und 0,9 sowie eine sehr hohe zwischen 0,9 und 1.

Bei nominalen Variablen wurden die beobachteten und erwarteten Häufigkeiten und die standardisierten Residuen analysiert, bei Vierfeldertafeln der Assoziationskoeffizient Phi angegeben.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Allgemeines zum Patientengut

#### 5.1.1. CF-Genotypen

Insgesamt wiesen die Patienten 37 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen auf, am häufigsten die Mutation deltaF508, welche bei 163 Patienten (87,2 %) nachweisbar war. 78 (41,7 %) der Patienten waren homozygot für deltaF508 und 85 (45,5 %) compound heterozygot für diese häufigste CFTR-Mutation in unseren Breiten (siehe Tab. 2).

19 Patienten (10,2 %) wiesen andere Mutationen auf (davon 3 Patienten homozygot), bei 5 Patienten (2,7 %) war der Genotyp auf beiden Allelen unbekannt. Betrachtet man 2 x 187 Allele, fanden sich am häufigsten (Tab. 3):

**Tabelle 3:** Häufigkeiten der CFTR-Mutationen in der Studienpopulation und in Europa

Mutation	Anzahl (%)	Häufigkeit in Deutschland (QS CF 2008)	Häufigkeit in Deutschland (Human Genetics Programme 2004)
deltaF508	241 (64,4 %)	66,1	70,2
G551D	20 (5,3 %)	1,5	2,0
N1303K	10 (2,7 %)	1,6	2,5
G542X	10 (2,7 %)	1,6	2,1
R553X	9 (2,4 %)	1,7	1,5
R347P	8 (2,1 %)	1,0	1,4
3849+10kbC-->T	7 (1,9 %)	0,6	1,1
2183AA-->G	6 (1,6 %)		0,6
CFTRdele2,3	4 (1,1 %)		1,5

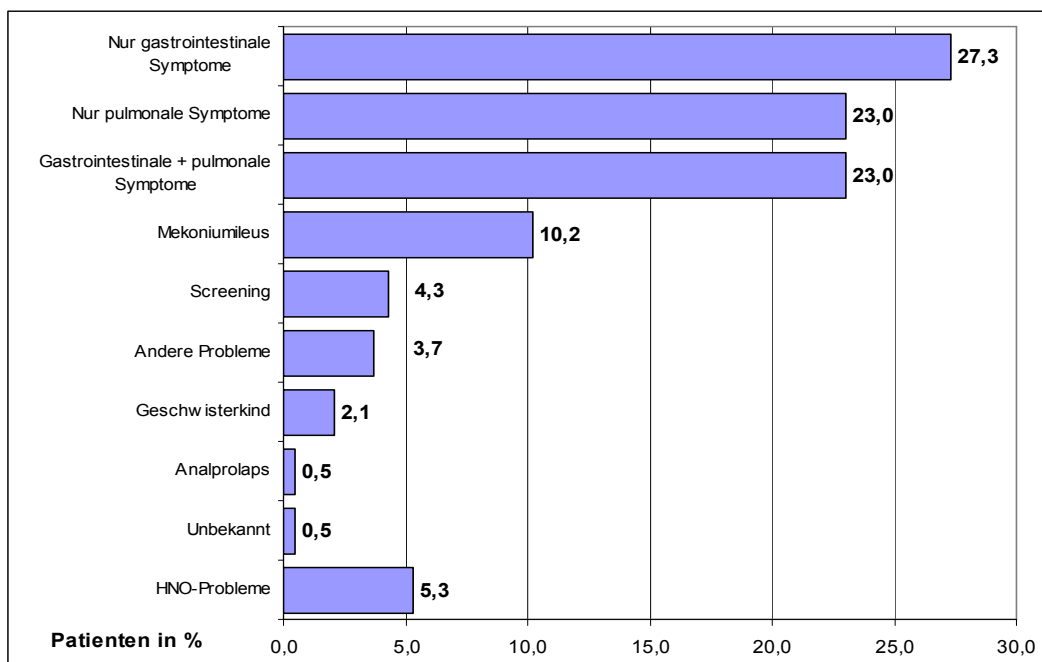
Alle anderen Genotypen fanden sich mit einer Häufigkeit von unter 1 %.

#### 5.1.2. Alter bei Diagnosestellung

Hierzu liegen Daten von 186 Patienten vor. Bei einem Patient ließ sich das Diagnosealter nicht eruieren. Die Diagnose CF wurde bei den Patienten im Mittel im Alter von 3,5 Jahren gestellt (Median: 1 Jahr; Standardabweichung: 7,5; Min.: 3 Monate; Max.: 46 Jahre). Bei 76 Patienten (40,9 %) wurde die Erkrankung im 1. Lebensjahr erkannt, bei 115 (61,5 %) in den ersten beiden Lebensjahren. Nur 15 Patienten (7,8 %) waren bei Diagnosestellung älter als 10 Jahre.

#### 5.1.3. Diagnosegrund

Bei 5,3 % (10 Patienten) führten HNO-Probleme zur CF-Diagnosestellung. Zu den anderen Diagnosegründen siehe Abb. 2.



**Abbildung 2:** Grund der CF-Diagnosestellung

#### 5.1.4. Exokrine Pankreasinsuffizienz / Diabetes

Exokrin pankreasinsuffizient waren 175 (93,6 %) der Studienteilnehmer.

Unter einem CF-assoziiertem Diabetes mellitus (Typ III) litten 25 Patienten (13,4 %).

#### 5.1.5. Allergie / Allergische Rhinitis / ABPA

76 (40,6 %) Studienteilnehmer gaben an, unter einer Allergie zu leiden. Bei 145 Patienten wurde ein RAST durchgeführt, in welchem in 61,4 % der Fälle (89 Patienten) spezifische IgE nachweisbar waren. Bei 109 Patienten wurde zwischen verschiedenen CAP-Klassen unterschieden, hier waren bei 58 (53,2 %) spezifische IgE ab CAP-Klasse 2 für mindestens ein Allergen nachweisbar.

Bei 64 von den 76 Patienten, die anamnestisch eine Allergie angaben, wurde ebenfalls ein RAST durchgeführt, bei 60 (93,75 %) waren spezifische IgE nachweisbar. Eine CAP-Differenzierung erfolgte hier bei 53 von den 64 Patienten, positiv ab CAP-Klasse 2 waren 43 Patienten (81,1 %).

36 (19,3 %) der Studienteilnehmer litten unter einer allergischen Rhinitis. Eine allergische bronchopulmonale Aspergillose nach den CF-Consensus-Guidelines (Stevens et al. 2003) lag bei 14 (7,5 %) Patienten vor.

#### 5.1.6. Bodymass-Index / Shwachman-Score / Lungenfunktionsparameter

Der mittlere Shwachman-Kulczycki-Score ohne Röntgen lag bei 65,8 (SA 12,4; Min.: 25; Max.: 75). Dies zeigt an, dass ein großer Anteil an Patienten mit einer geringen



Krankheitsausprägung rekrutiert wurde. 61 % der Patienten lagen bei 70-75 Punkten (von max. erreichbaren 75 Punkten), nur 13,9 % unter 55 Punkten (Tab. 4).

**Tabelle 4:** Körpermassenindex (nach K. Kromeyer-Hauschild), BMI, Shwachman-Kulczycki-Score (ohne Röntgen, max. Punktzahl = 75), sowie einzelne Lungenfunktionsparameter in % vom Soll

		MW	SA	Minimum	Maximum	n
<b>KMI (&lt;18 Jahre)</b>	[Perzentile]	39,5	26,1	1	93	102
<b>BMI (ab 18 J.)</b>	[kg/m <sup>2</sup> ]	20,7	3,2	14,6	32,5	84
<b>Shwachman-Score</b>	[Punkte]	65,8	12,4	25	75	187
<b>FEV1</b>	[% vom Soll]	79,4	28,6	17	150	161
<b>FEF25</b>	[% vom Soll]	52,7	38,3	6	170	160
<b>FEF75/25</b>	[% vom Soll]	62,0	38,5	4	163	121
<b>VC</b>	[% vom Soll]	82,4	19,5	32	121	162
<b>RV</b>	[% vom Soll]	164,6	70,4	42	440	152

### 5.1.7. OP-Anamnese

#### Anzahl der Operationen

Von den 187 Patienten waren 79 (42,2 %) bereits an der Nase oder den Nasennebenhöhlen operiert (Verteilung siehe Tab. 5).

**Tabelle 5:** Anzahl der HNO-Operationen je operierten Patient

Anzahl der Operationen	Häufigkeit	Anteil an allen Patienten in %	Anteil an operierten Patienten in %
unbekannt	2	1,1	2,5
1	38	20,3	48,1
2	23	12,3	29,1
3	10	5,3	12,7
4	4	2,1	5,1
5	2	1,1	2,5
Gesamt	79	42,2	100,0

#### HNO-OP nach Studienzentrum

Der Anteil an operierten Patienten unterscheidet sich stark zwischen den einzelnen Studienzentren (Tab. 5).

**Tabelle 5:** Anteil der nasal operierten Patienten nach Studienzentrum

Studienzentrum	operierte Patienten		rekrutierte Patienten Gesamt	Gesamtzahl an Patienten im Zentrum
	Anzahl	%		
Jena	24	<b>30,4</b>	79	79
Erlangen	33	<b>48,5</b>	68	128
Chemnitz	18*	<b>62,1</b>	29	35
Aue	1	<b>14,3</b>	7	12
Plauen	3	<b>75,0</b>	4	35

\* bei einem Patienten fehlende Information zu HNO-OP in Anamnese

## 5.2. Rhinosinuitische Beschwerden

### 5.2.1. Aktuelle Beschwerden – Sinonasal-Outcome-Test 20 GAV

#### SNOT-Gesamt

Als vollständig und auswertbar wurden die SNOT-Bögen von Patienten ab 6 Jahren gewertet, bei denen alle einzelnen Items eigen- oder fremdbeurteilbar waren. Von 187 Patienten war dies bei 143 (76,5 %) der Fall. Die maximal erreichbare Punktzahl in allen Scores beträgt 100 Punkte. Zu Inhalt und Berechnung der einzelnen Scores sei auf den Abschnitt Methodik verwiesen.

Folgende Mittelwerte wurden gefunden:

- SNOT-Gesamt: 14,91 (Median: 12; SA: 11,92; Min.: 0; Max.: 53),
- Subscore 'primäre nasale Symptome' (PNS): 17,93 (16; 17,06; 0-72),
- Subscore 'sekundäre rhinogene Symptome' (SRS): 17,23 (16,67; 13,29; 0-67),
- Subscore 'allgemeine Lebensqualität' (ALQ): 11,68 (6,67; 12,81; 0-49).

27,3 % (39/143) der Patienten hatten am Tag der Rekrutierung einen SNOT > 20/100. Sechs Patienten (4,2 %) hatten Gesamtwerte > 40. In dem für die Detektion einer CRS wichtigen Subscore "primär nasale Symptome" waren es sogar 34,3 % (49) Patienten mit einem Wert > 20 bzw.:

- Subscore 'primäre nasale Symptome' > 12 und ≤ 32: 47 Patienten (32,9 %),
- Subscore 'primäre nasale Symptome' > 32 und ≤ 52: 22 Patienten (15,4 %),
- Subscore 'primäre nasale Symptome' > 52: 5 Patienten (3,5 %).

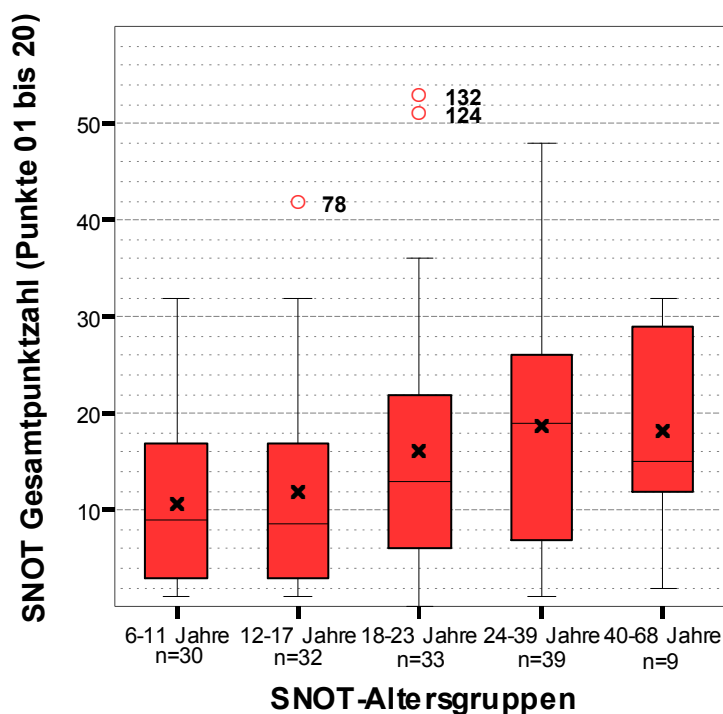
Im Subscore "sekundäre rhinogene Symptome" waren es 27,3 % (39) und im Subscore "allgemeine Lebensqualität" waren es 18,9 % (27) mit einem Wert > 20.

#### 5.2.1.1. SNOT nach Alter

Es zeigte sich nur eine geringe Korrelation zwischen der Altersgruppe und dem SNOT-Gesamtscore ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,01$ ) sowie nur geringe Korrelationen zwischen der Altersgruppe und dem Subscore 'sekundäre rhinogene Symptome' ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,001$ ) sowie dem Subscore 'allgemeine Lebensqualität' ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,01$ ) (Tab. 6, Abb. 3).

**Tabelle 6:** Mittelwerte der SNOT-Punktzahlen nach Altersgruppen

Altersgruppe	Anzahl		SNOT Gesamt	Subscore: PNS	Subscore: SRS	Subscore: ALQ
6-11 Jahre	30	MW	<b>10,67</b>	<b>14,93</b>	<b>11,22</b>	<b>7,91</b>
		SA	8,39	15,65	9,28	8,19
12-17 Jahre	32	MW	<b>12,00</b>	<b>13,00</b>	<b>15,21</b>	<b>9,31</b>
		SA	10,64	14,86	10,91	11,70
18-23 Jahre	33	MW	<b>16,03</b>	<b>23,15</b>	<b>18,48</b>	<b>10,44</b>
		SA	13,38	20,07	15,79	12,95
24-39 Jahre	39	MW	<b>18,87</b>	<b>20,62</b>	<b>21,37</b>	<b>16,24</b>
		SA	12,98	16,43	14,16	14,32
40-68 Jahre	9	MW	<b>18,11</b>	<b>14,67</b>	<b>21,85</b>	<b>17,53</b>
		SA	10,79	15,36	12,03	16,42
Gesamt	143	MW	<b>14,91</b>	<b>17,93</b>	<b>17,23</b>	<b>11,68</b>
		SA	11,92	17,06	13,29	12,81

**Abbildung 3:** Boxplot SNOT-Gesamtpunktzahl nach Altersgruppen

#### 5.2.1.2. SNOT nach OP-Status

Die operierten Patienten schneiden im SNOT signifikant ( $p < 0,05$ ) schlechter ab als die nicht operierten. Die Korrelation ist sehr gering ( $r = -0,20$ ).

Folgende Werte für den SNOT wurden gefunden:

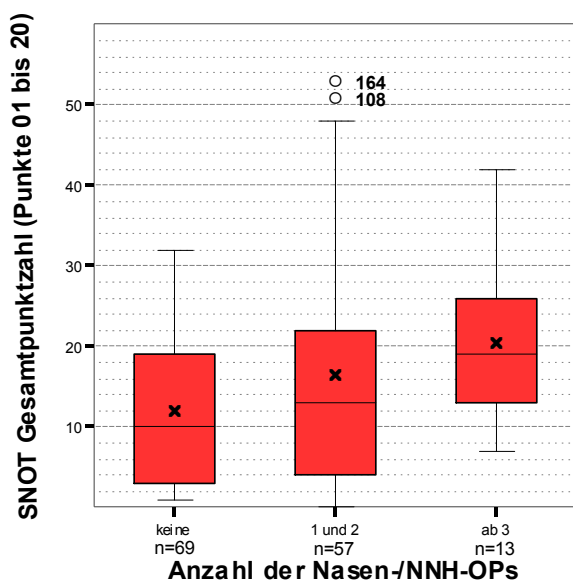
- operierte Patienten: MW: 17,5 (Median: 14,5; SA: 13,49; Min.: 0; Max.: 53),
- nicht operierte Patienten: MW: 11,9 (10,0; SA 9,02; 1-32).

Unterschiede mit geringer Korrelation wurden auch für die Subscores 'primär nasale Symptome' ( $r = -0,26$ ) und 'sekundär rhinogene Symptome' ( $r = -0,22$ ) gefunden.

Auch korreliert der höhere SNOT bei operierten Patienten kaum mit der Anzahl der Operationen ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,25$ ), siehe Tab. 7, Abb. 4.

**Tabelle 7:** Mittelwerte der SNOT-Punktzahlen nach Anzahl der HNO-Operationen

OP-Anzahl	n	MW	Median	SA	Min. - Max.
keine	69	11,99	10,0	9,06	1 – 32
1 bis 2	57	16,56	13,0	14,17	0 – 53
ab 3	13	20,62	19,0	10,20	7 – 42



**Abbildung 4:** Boxplot SNOT-Gesamtpunktzahl nach Anzahl HNO-Operationen

### 5.2.1.3. Einzelpunkte des SNOT

Am häufigsten wurden von den Patienten am Tag der Rekrutierung Husten beklagt, gefolgt von Nasenatmungsbehinderung und Räusperzwang / trockener Hals. Auf der Skala von 0 („keine Probleme“) bis 5 („schlimmer kann es nicht mehr werden“) hatten mindestens „mittelgradige Probleme“ (Stufe 3) folgender Anteil an Patienten (siehe folgende Tab. 8 sowie graphische Darstellungen im Anhang, Abbildungen 16):

**Tabelle 8:** Anteil der Patienten mit mind. „mittelgradigen Problemen“ an bestimmten Symptomen

Symptom	Anteil der Patienten in %
Husten	49,7
Nasenatmungsbehinderung <b>(PNS)</b>	25,1
Räusperzwang, trockener Hals	20,9
Dickes, schleimiges Sekret <b>(PNS)</b>	18,2
Verminderte Leistungsfähigkeit	16,0
Ständiges Naselaufen <b>(PNS)</b>	13,9
Tagesmüdigkeit	13,9
Sekretfluss in den Rachen	12,3
Riechminderung <b>(PNS)</b>	11,8
Nächtliches Aufwachen	11,8
<i>CF-Zusatzfrage: Appetitminderung</i>	11,8
Frustration/Reizbarkeit	10,2
Probleme beim Einschlafen	8,0
Konzentrationsschwäche	8,0
Niesreiz <b>(PNS)</b>	7,0
<i>CF-Zusatzfrage: Geschmacksminderung</i>	5,3
Druckgefühl auf den Ohren	4,3
Traurigkeit	3,2
Gesichtsschmerz, Druckgefühl	2,7
NNH-Beschwerden sind mir peinlich	2,7
Schwindelgefühl	2,1
Ohrenschmerzen	1,6

(PNS = primär nasale Symptome im SNOT)

### 5.2.2. Beschwerden vergangenes Jahr

In einem weiteren Fragebogen wurde nach der Häufigkeit verschiedener rhinosinusitischer Beschwerden im letzten Jahr vor der Rekrutierung gefragt.

Auch hier lag das CF-typische Symptom „Husten“ sehr häufig vor, mehr als 40 % der Patienten litten mindestens 3 Monate im Jahr darunter. Danach folgen die Symptome „Nase zu“ (16 % litten mindestens 3 Monate im Jahr), „Räusperzwang“ (15,8 %), „Riechstörung“ (14,2 %), Schnarchen (12,6 %), „Nase läuft“ (12,3 %) und „dickes schleimig-zähes Sekret“ (10,9 %). Tabelle 9 gibt einen Überblick über den Anteil an Patienten und die verschiedenen Häufigkeiten bzw. Zeiträume, in denen sie unter den jeweiligen Symptomen litten. Graphische Darstellungen sind im Anhang zu finden (Abbildung 17). Für die Zeiträume gaben wir folgende Definition vor:

- „selten“ = insgesamt weniger als eine Woche im Jahr,
- „ab und zu“ = mehr als eine Woche und weniger als einen Monat im Jahr,
- „oft“ = ab einem bis weniger als drei Monate im Jahr,
- „häufig“ = ab drei Monate bis weniger als 6 Monate im Jahr,
- „fast ständig“ = mindestens 6 Monate im Jahr.

Die unterschiedlichen Gesamtzahlen an Patienten ergeben sich daraus, dass bei Fremdbeurteilungen (z.B. Eltern kleiner Kinder) „nicht beurteilbar“ ankreuzbar war.

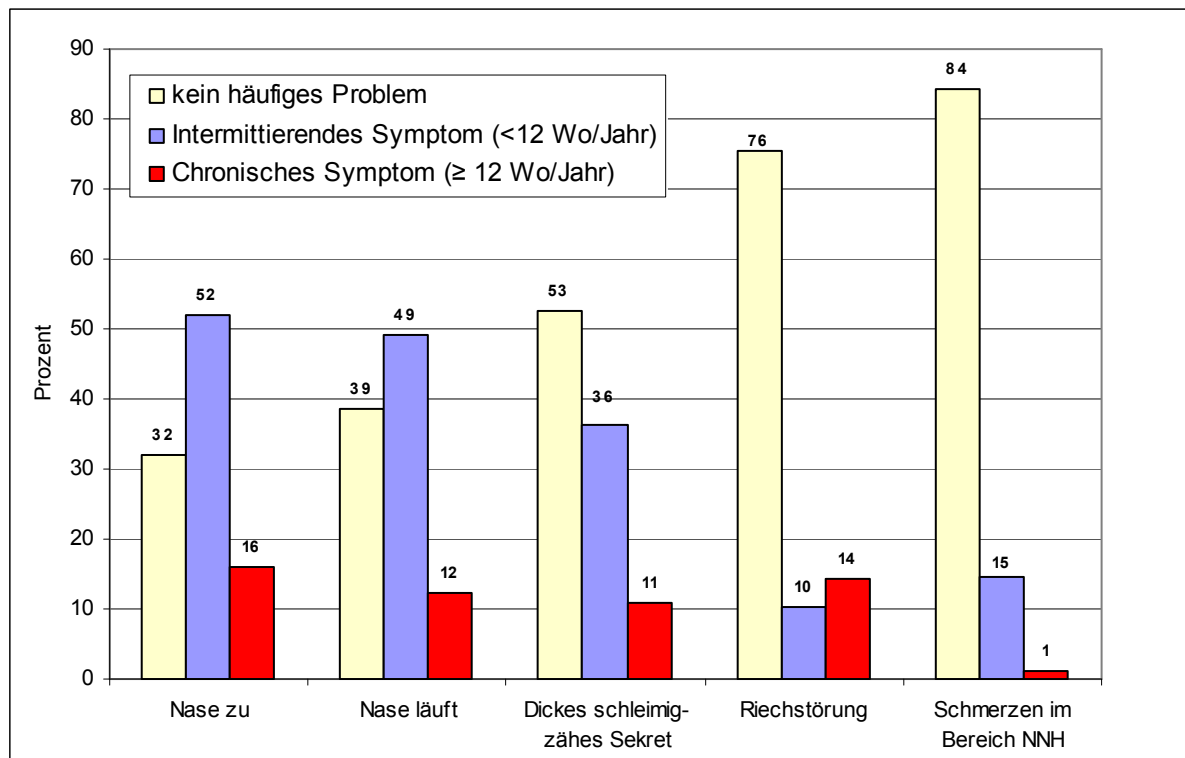
**Tabelle 9:** Übersicht über die Häufigkeit HNO-typischer Beschwerden im vergangenen Jahr

	nie	<1Wo/ Jahr	1 Wo - <1Mo/ Jahr	1Mo- <3Mo/ Jahr	3Mo- <6Mo/ Jahr	≥6 Mo/ Jahr	Ge- samt
<b>Nase zu *</b>	2,7%	29,4%	<b>30,5%</b>	<b>21,4%</b>	<b>10,2%</b>	5,9%	187
<b>Nase läuft *</b>	5,3%	33,2%	<b>32,6%</b>	<b>16,6%</b>	8,0%	4,3%	187
<b>Dickes schleimig- zähes Sekret *</b>	22,3%	30,4%	<b>25,5%</b>	10,9%	8,2%	2,7%	184
Häufiges Niesen	21,4%	40,6%	20,3%	11,8%	3,7%	2,1%	187
<b>Riechstörung *</b>	56,1%	19,4%	7,1%	3,2%	1,3%	<b>12,9%</b>	155
Geschmacksminderung	71,6%	13,0%	9,3%	1,9%	1,2%	3,1%	162
Appetitstörung	54,9%	15,9%	11,5%	8,2%	4,9%	4,4%	182
Schnarchen	36,2%	23,6%	19,5%	8,0%	4,0%	<b>8,6%</b>	174
Schlafstörung	54,0%	21,9%	12,3%	4,8%	3,7%	3,2%	187
Tagesmüdigkeit/ Leistungsminderung	36,1%	19,7%	25,1%	8,7%	5,5%	4,9%	183
Beeinträchtigtes Allgemeinbefinden	46,9%	22,0%	19,8%	6,8%	2,3%	2,3%	177
<b>Kopfschmerzen *</b>	33,7%	34,9%	18,0%	9,9%	3,5%	0,0%	172
<b>Schmerzen im Bereich NNH *</b>	65,9%	18,3%	7,3%	7,3%	1,2%	0,0%	164
Röcheln/ Atemnebengeräusche	34,4%	29,5%	16,4%	10,4%	5,5%	3,8%	183
Räusperzwang	25,0%	24,5%	22,3%	12,5%	<b>9,8%</b>	6,0%	184
Husten	2,7%	11,8%	23,5%	<b>21,9%</b>	<b>20,3%</b>	<b>19,8%</b>	187

\* Symptome zur Diagnosestellung einer chronischen Rhinosinusitis nach den EPOS-Kriterien (Wo = Woche, Mo = Monate)

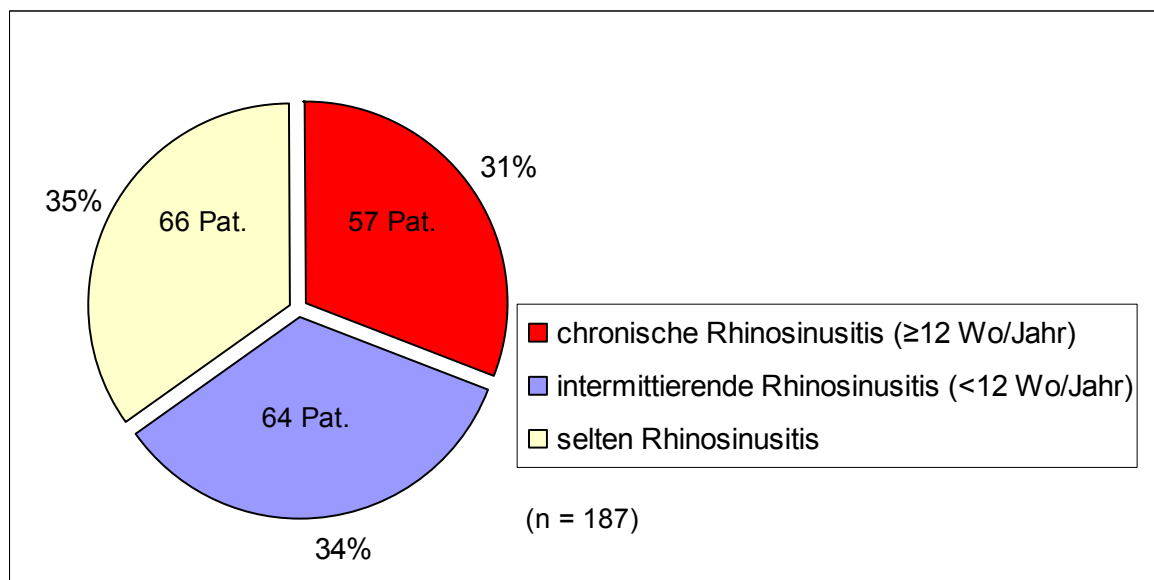
### 5.2.3. Pat. mit chronischer Rhinosinusitis anhand der EPOS-Kriterien

In Tab. 9 sind Symptome angeführt, die nach den EPOS-Kriterien die sinunasale Beteiligung der CF aufzeigen. In Abbildung 5 sehen wir die Häufigkeit dieser Symptome zur Diagnosestellung einer chronischen- bzw. intermittierend akuten RS in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss bei CF.



**Abbildung 5:** Häufigkeit der EPOS-Symptome in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss bei CF (Wo = Woche)

Unter Berücksichtigung der EPOS-Kriterien litten 31 % (57/187) der Patienten unter einer chronischen Rhinosinusitis, 64 Patienten (34 %) litten unter einer akut intermittierenden Rhinosinusitis, siehe Abbildung 6.



**Abbildung 6:** Prävalenz der Rhinosinusitis bei CF nach EPOS-Kriterien

### 5.3. Keimbesiedlung in der Anamnese

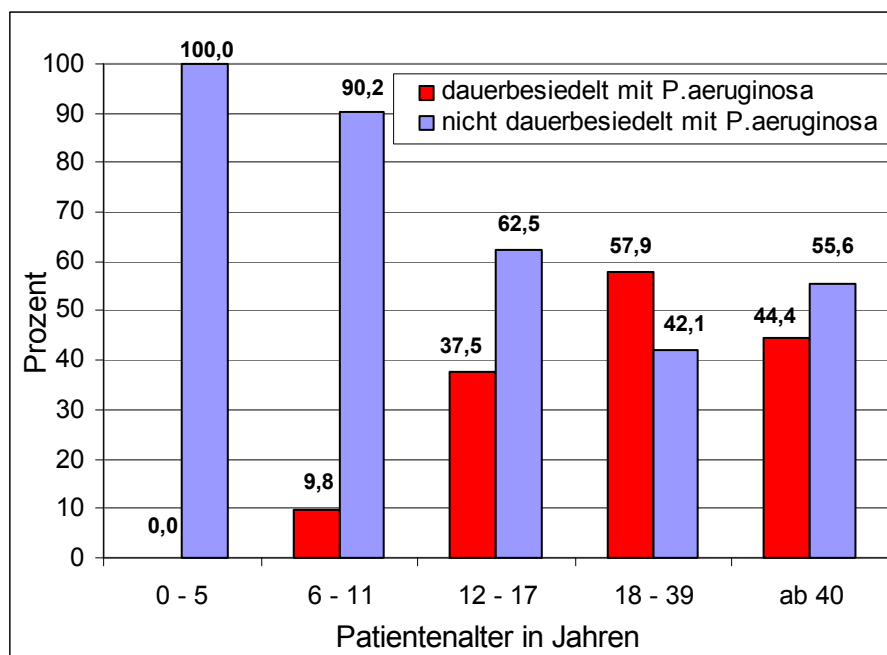
#### 5.3.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Von den 187 Patienten waren 64 (34,2 %) dauerbesiedelt mit *P. aeruginosa* im Sinne der Definition (bei zumindest vierteljährlicher Kontrolle innerhalb der letzten 12 Monate sollten  $\geq 50$  % der Sputumbefunde positiv sein).

7 dieser 64 Patienten (3,7 % von 187) erfüllten zwar die oben genannten Kriterien einer Dauerbesiedlung, die erfassten Pseudomonaden waren zum Untersuchungszeitpunkt jedoch nicht mukoid, bei den anderen 57 Patienten (89,1 %) ist mehrfach mukoider *P. aeruginosa* nachgewiesen worden.

Der Anteil der von *P. aeruginosa*-dauerbesiedelten Patienten stieg mit zunehmendem Alter linear an (Abb. 7), bis auf die Gruppe der > 40-Jährigen, die in aller Regel einen milden CF-Phänotyp aufweisen und somit deutlich seltener mit dem Problemkeim dauerbesiedelt sind. Das Alter korreliert signifikant mit dem Besiedlungsstatus ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,001$ ).

Nur 15,7 % der < 18-Jährigen sind mit dem Problemkeim dauerbesiedelt ( $n=16$ ), während 56,5 % der Patienten im Alter von zumindest 18 Jahren eine Dauerbesiedlung aufweisen ( $n=48$ ) ( $\chi^2 = 34,26$ ;  $p < 0,001$ ; OR 6,97).



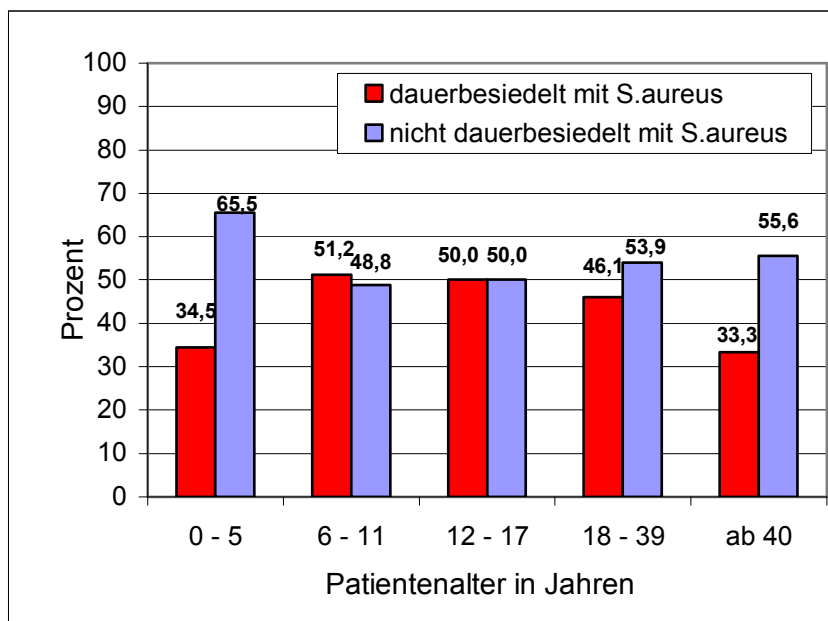
**Abbildung 7:** Anteil der dauerbesiedelten und nicht dauerbesiedelten Patienten mit *P. aeruginosa* in den verschiedenen Altersgruppen

#### 5.3.2. *Staphylococcus aureus*

Von den 187 Patienten waren 85 (45,5 %) dauerbesiedelt mit *S. aureus* im Sinne der Definition, bei einem Patienten war der Status unbekannt. 3 Patienten (1,6 %) waren mit methicillin- bzw. multiresistentem *S. aureus* besiedelt. Der Anteil der besiedelten



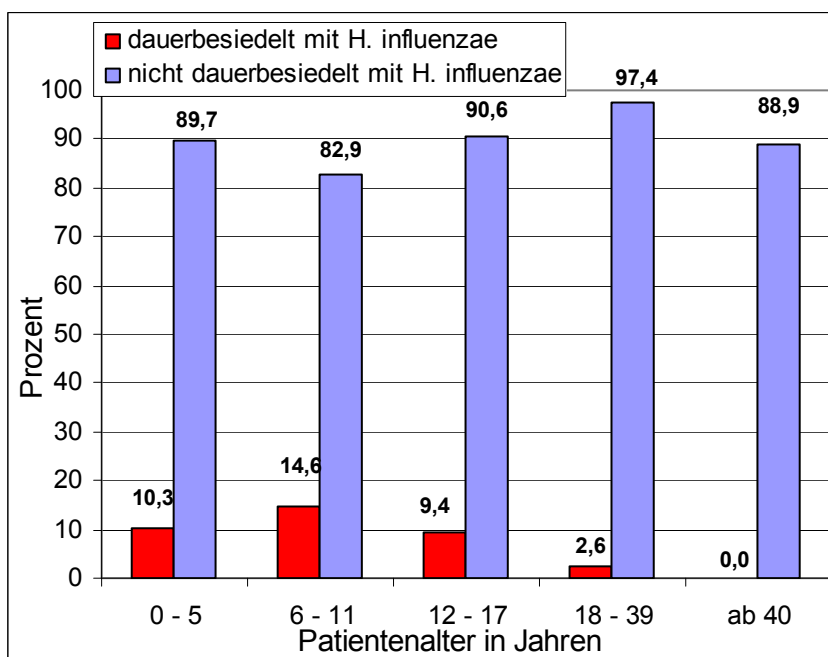
Patienten stieg zu den mittleren Altersgruppen leicht an, im Alter sank der Anteil wieder (Abb. 8). Es zeigte sich keine signifikante Altersabhängigkeit.



**Abbildung 8:** Anteil der dauerbesiedelten und nicht dauerbesiedelten Patienten mit *S. aureus* in den verschiedenen Altersgruppen

### 5.3.3. *Haemophilus influenzae*

Nur 14 (7,5 %) Patienten waren mit *H. influenzae* dauerbesiedelt, bei 2 (1,1 %) Patienten war der Status unbekannt. Der Anteil der besiedelten Patienten war bei den 6- bis 11-Jährigen am höchsten (15 %), fiel dann mit dem Alter wieder ab, Patienten ab dem Alter von 40 Jahren waren nicht mehr dauerbesiedelt (Abb. 9).



**Abbildung 9:** Anteil der dauerbesiedelten und nicht dauerbesiedelten Patienten mit *H. influenzae* in den verschiedenen Altersgruppen

#### **5.3.4. Andere Problemkeime**

Von den bei CF-Patienten als problematisch geltenden Keimen waren im Vorfeld der Studie häufiger nachgewiesen:

- bei 15 (8,0 %) Patienten: *Aspergillus* (11 Patienten mit *Aspergillus fumigatus*),
- bei 10 (5,3 %) Patienten: *Stenotrophomonas maltophilia*,
- bei 3 (1,6 %) Patienten: *Burkholderia multivorans*,
- bei jeweils 2 (1,1 %) Patienten: *Burkholderia cepacia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Klebsiella pneumoniae* und *Candida albicans*,
- bei einem (0,5 %) Patienten: *Proteus mirabilis*.

#### **5.4. Keimnachweis**

##### **5.4.1. Erregerspektrum in den oberen Atemwegen**

###### **5.4.1.1. Schnaubpräparat**

Bei 15 Patienten wurde ein Schnaubpräparat untersucht. Insgesamt wurden 11 verschiedene Erreger differenziert (siehe Tabelle 27 im Anhang). Bei genauer Differenzierung, auch der physiologischen Flora, wurden im Mittel 1,64 (SA 1,01; 0 – 3) verschiedene Keime pro Untersuchung gefunden.

###### **5.4.1.2. Nasenabstrich**

Bei 124 Patienten wurde ein Nasenabstrich gewonnen. Insgesamt wurden 28 verschiedene Erreger differenziert (siehe Tabelle 28 im Anhang). Bei genauer Differenzierung, auch der physiologischen Flora, wurden im Mittel 2,09 (SA 1,26; 0 – 5) verschiedene Keime pro Untersuchung gefunden.

###### **5.4.1.3. Nasale Lavage**

Bei 107 Patienten wurde ein Nasale Lavage durchgeführt. Insgesamt wurden 32 verschiedene Erreger differenziert (siehe Tabelle 29 im Anhang). Bei genauer Differenzierung, auch der physiologischen Flora, wurden im Mittel 2,76 (SA 1,22; 0 – 5) verschiedene Keime pro Untersuchung gefunden.

##### **5.4.2. Erregerspektrum der unteren Atemwege**

###### **5.4.2.1. Rachenabstrich**

Bei 78 Patienten wurden mikrobiologische Proben aus den unteren Atemwegen per tiefen Rachenabstrich gewonnen. Insgesamt wurden 37 verschiedene Erreger differenziert (siehe Tabelle 30 im Anhang). Bei genauer Differenzierung, auch der physiologischen

Flora, wurden im Mittel 3,81 (SA 1,00; 2 – 5) verschiedene Keime pro Untersuchung gefunden.

#### 5.4.2.2. Sputum

Bei 106 Patienten erfolgten mikrobiologische Untersuchungen aus Sputumproben. Insgesamt wurden 40 verschiedene Erreger differenziert (siehe Tabelle 31 im Anhang). Bei genauer Differenzierung, auch der physiologischen Flora, wurden im Mittel 3,98 (SA 1,18; 1 – 5) verschiedene Keime pro Untersuchung gefunden.

#### 5.4.3. Mehrfachuntersuchungen der oberen Atemwege

Der Keimnachweis fand mit verschiedenen Methoden (Schnaubpräparat, Nasenabstrich, Nasale Lavage) statt. Bei den oberen Atemwegen unterschieden sich die Präferenzen der einzelnen Studienzentren (Tab. 10).

**Tabelle 10:** Anzahl der einzelnen mikrobiologischen Untersuchungen je Studienzentrum und Anteil dieser an den jeweils insgesamt rekrutierten Patienten

	Schnaub- präparat		Nasen- abstrich		Nasale Lavage		Rachen- abstrich		Sputum		Patienten gesamt
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Jena	14	17,7	53	67,1	41	51,9	32	40,5	45	57,0	79
Erlangen			67	98,5	31	45,6	30	44,1	38	55,9	68
Chemnitz			3	10,3	26	89,7	13	44,8	16	55,2	29
Aue	1	14,3	1	14,3	5	71,4	3	42,9	3	42,9	7
Plauen					4	100			4	100	4
<b>Gesamt</b>	<b>15</b>		<b>124</b>		<b>107</b>		<b>78</b>		<b>106</b>		<b>187</b>

Bei 59 Patienten (31,6 %) fanden gleichzeitig zwei verschiedene Untersuchungen der oberen Atemwege (oAW) statt, bei 2 Patienten (1,1 %) alle drei Untersuchungsmöglichkeiten, bei 4 Patienten (2,1 %) konnte kein Material aus den oAW gewonnen werden, bei 122 Patienten (65,2 %) wurden die oAW nur mit einer der drei verschiedenen Möglichkeiten untersucht.

Bei 53 Patienten wurden Nasenabstriche und Nasale Lavagen untersucht, von diesen waren 7 Patienten (13,2 %) in beiden Untersuchungen *P. aeruginosa*-positiv, bei 4 (7,5 %) waren die nasalen Lavagen positiv bei negativem Nasenabstrich und bei nur 1 Patienten gelang ein *Pseudomonas*-Nachweis im Nasenabstrich ohne gleichzeitigem Nachweis in der nasalen Lavage.

#### 5.4.4. Gleichzeitiger Nachweis verschiedener Keime in oberen und unteren Atemwegen

Bei einer Vielzahl von Patienten waren die Keime, die von den Proben aus den unteren Atemwegen (Sputum, Rachenabstrich) stammten, auch in den oberen Atemwegen nachweisbar. So waren z.B. 65 Proben aus den unteren Atemwegen (uAW) *P. aeruginosa* positiv, 29 aus den oberen Atemwegen. Wenn der Keim in den oAW nachgewiesen wurde, fand sich in 96,6 % der Fälle dieser Keim auch in den uAW, bei fehlendem Nachweis in den oAW nur in 24,2 % der Fälle. Die Abweichung der beobachteten von den erwarteten Häufigkeiten spiegelt sich auch in den hohen standardisierten Residuen wieder (im erwähnten Fall 5,5 für Keim in oAW und uAW nachweisbar).

Nachfolgende Tabelle (Tab. 11) gibt einen Überblick über die wichtigsten in beiden Kompartimenten gefunden Keime mit den dazugehörigen standardisierten Residuen und dem Signifikanzniveau für „Keim in den oberen und unteren Atemwegen nachweisbar“.

**Tabelle 11:** Keimnachweis in den oberen und unteren Atemwegen und Anzahl der Patienten mit gleichzeitigem Nachweis in beiden Kompartimenten sowie in % der Patienten mit Nachweis in den oberen Atemwegen; Standardisierte Residuen und Signifikanz für den Fall „gleichzeitig Nachweis in unteren und oberen Atemwegen“

	In uAW	In oAW	In bd. Kom- partimenten	Stand. Residuen	p
	n	n	n      % von oAW		
<i>P. aeruginosa (total)</i>	65	29	28 <b>96,6</b>	5,5	<0,001 **
<i>P. aeruginosa (mucoid)</i>	45	21	18 <b>86,7</b>	5,6	<0,001 **
<i>P. aeruginosa (non-mucoid)</i>	31	11	4 <b>36,4</b>	1,6	0,095
<i>Staphylococcus aureus</i>	60	52	38 <b>73,1</b>	5,0	<0,001 **
<i>methicillinresistente S.a. (MRSA)</i>	4	3	3 <b>100,0</b>	11,4	<0,001 **
<i>Haemophilus influenzae</i>	18	11	6 <b>54,5</b>	4,7	<0,001 **
<i>koagulasenegative Staphylokokken (n.n.k.)</i>	24	56	17 <b>30,4</b>	3,5	<0,001 **
<i>vergrünende Streptokokken (α-hämolys.)</i>	64	27	19 <b>70,4</b>	3,1	<0,001 **
<i>Str. pneumoniae (Pneumokokken)</i>	6	7	4 <b>57,1</b>	7,8	<0,001 **
<i>γ-hämolys. (nichthämolys.) Streptokokkus</i>	20	9	5 <b>55,6</b>	4,0	<0,001 **
<i>Enterokokken (n.n.k.)</i>	12	8	1 <b>12,5</b>	0,7	0,427
<i>Neisseria ssp.</i>	26	11	5 <b>45,5</b>	2,7	<0,05 *
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	18	2	2 <b>100,0</b>	4,1	<0,05 *
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	12	3	1 <b>33,3</b>	1,8	0,186
<i>Sprosspilze (n.n.k.)</i>	31	4	1 <b>25,0</b>	0,4	0,529
<i>Candida albicans</i>	33	0	0 <b>0</b>		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	26	1	1 <b>100,0</b>	2,3	0,143

**Anmerkung:** Man bedenke, dass für geringe Fallzahlen die Aussagekraft über die Signifikanz gering ist. n.n.k. = nicht näher klassifiziert

Häufig gleichzeitig auftretend sind: *P. aeruginosa*, *S. aureus* (v.a. bei MRSA), *Stenotrophomonas maltophilia* und vergrünende Streptokokken. Etwas geringer, aber immer noch signifikant häufiger, findet man *H. influenzae*, koagulasenegative

Staphylokokken, Pneumokokken, nichthämolisierende Streptokokken und Neisserien. Der gleichzeitige Nachweis für *P. aeruginosa* und *S. aureus* wurde genauer untersucht (siehe 5. und 6.)

#### 5.4.4.1. *Haemophilus influenzae*

Wenn *H. influenzae* in den oAW gefunden wurde, war der Keim auch in 54,5 % der Fälle in den uAW nachweisbar; ohne Nachweis in den oAW nur in 7 % der Fälle. Der Unterschied ist signifikant ( $p < 0,001$ ) bei geringer Korrelation ( $\Phi = 0,38$ ). Die Chance (OR), den Keim auch in der Lunge nachzuweisen, ist bei Patienten mit *H. influenzae* - Nachweis in den oAW 15,9-mal höher als bei denen ohne nasalen *H. influenzae* - Nachweis.

### 5.5. *Pseudomonas aeruginosa*

Bei 183 Patienten erfolgte eine mikrobiologische Untersuchung auf *P. aeruginosa* in den oberen Atemwegen. Bei 29 Patienten (15,8 %) war der Keim nachweisbar.

Bei 184 Patienten erfolgte eine Untersuchung auf *P. aeruginosa* in den unteren Atemwegen. Hier war bei 65 Patienten (35,3 %) der Keim nachweisbar.

#### 5.5.1. *P. aeruginosa* -Nachweis in den einzelnen Untersuchungen

##### 5.5.1.1. Schnaubpräparat

Bei 15 Patienten wurde ein Schnaubpräparat gewonnen. Von diesen Patienten waren 10 (66,7 %) dauerbesiedelt in den unteren Atemwegen im Sinne der Definition. Nur bei 10,0 % (1/10) dieser dauerbesiedelten Patienten war *P. aeruginosa* im Schnaubpräparat nachweisbar. Es bestehen im Chi<sup>2</sup>-Test keine signifikanten Abweichungen der beobachteten von den erwarteten Häufigkeiten ( $p = 0,67$ ).

Die Odds Ratio (OR) als Chance, den Keim auch in der Nase mittels Schnaubpräparat nachzuweisen, ist bei den Patienten mit Pseudomonas-Dauerbesiedlung nur 1,5-mal höher als bei den nichtbesiedelten Patienten.

##### 5.5.1.2. Nasenabstrich

Bei 124 Patienten wurde ein Nasenabstrich gewonnen. Von diesen Patienten waren 38 (30,6 %) in den unteren Atemwegen dauerbesiedelt. Bei 28,9 % (11/38) dieser dauerbesiedelten Patienten war *P. aeruginosa* im Nasenabstrich nachweisbar (Chi<sup>2</sup> = 27,3;  $p < 0,001$ ), es besteht eine geringe Korrelation ( $\Phi = 0,47$ ).

Die Odds Ratio (OR) als Chance, den Keim im Nasenabstrich nachzuweisen, ist bei den dauerbesiedelten Patienten 4,2-mal höher als bei den nichtbesiedelten Patienten.

#### 5.5.1.3. **Nasale Lavage**

Bei 107 Patienten wurde eine nasale Lavage durchgeführt und untersucht. Von diesen Patienten waren 45 (42,1 %) dauerbesiedelt in den unteren Atemwegen. Bei 55,6 % (25/45) dieser dauerbesiedelten Patienten war *P. aeruginosa* in der nasalen Lavage nachweisbar ( $\chi^2 = 44,9$ ;  $p < 0,001$ ), es besteht eine mittlere Korrelation ( $\Phi = 0,65$ ).

Die Odds Ratio (OR) als Chance, den Keim in der Lavage nachzuweisen, ist bei den dauerbesiedelten Patienten 4,1-mal höher als bei den nichtbesiedelten Patienten.

Auffällig sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren, so sind bei den dauerbesiedelten Patienten in Jena 75 % (15/20) der nasalen Lavagen positiv, in Erlangen 38,5 % (5/13) und in Chemnitz nur 14,3 % (1/7).

#### 5.5.1.4. **Rachenabstrich**

Bei 78 Patienten wurde ein Rachenabstrich durchgeführt und untersucht. Von diesen Patienten waren nur 7 (9,0 %) in den unteren Atemwegen dauerbesiedelt. Bei 85,7 % (6/7) dieser dauerbesiedelten Patienten war *P. aeruginosa* aktuell im Rachenabstrich nachweisbar ( $\chi^2 = 36,6$ ;  $p < 0,001$ ). Es besteht eine mittlere Korrelation ( $\Phi = 0,69$ ), bedingt durch die Definition der Dauerbesiedlung, welche an Hand der Befunde in den uAW fest gemacht wird.

#### 5.5.1.5. **Sputum**

Bei 106 Patienten wurde eine Sputumprobe untersucht. Von diesen Patienten waren 56 (52,8 %) dauerbesiedelt in den unteren Atemwegen. Bei 91,1 % (51/56) dieser dauerbesiedelten Patienten war *P. aeruginosa* aktuell im Sputum nachweisbar ( $\chi^2 = 73,0$ ;  $p < 0,001$ ), es besteht eine starke Korrelation ( $\Phi = 0,83$ ). Auch dieser hohe Anteil ist darin begründet, dass die Dauerbesiedlung über die Befunde aus den uAW definiert wird.

#### 5.5.1.6. **Untere Atemwege im Vergleich zur Dauerbesiedlung**

Von den 184 Patienten mit Untersuchung der uAW waren 63 dauerbesiedelt. Bei 90,5 % (57/63) dieser dauerbesiedelten Patienten war *P. aeruginosa* aktuell in den uAW nachweisbar ( $\chi^2 = 127,54$ ;  $p < 0,001$ ), es besteht eine starke Korrelation ( $\Phi = 0,83$ ) – ebenfalls definitionsbedingt.

#### 5.5.1.7. **Obere Atemwege im Vergleich zur Dauerbesiedlung und gleichzeitigem *P. aeruginosa*-Nachweis in den uAW**

##### **Im Vergleich zur Dauerbesiedlung**

Bei 183 Patienten wurden Proben aus den oberen Atemwegen gewonnen (Schnaubpräparat, Nasenabstrich oder nasale Lavage). Von diesen Patienten waren 63

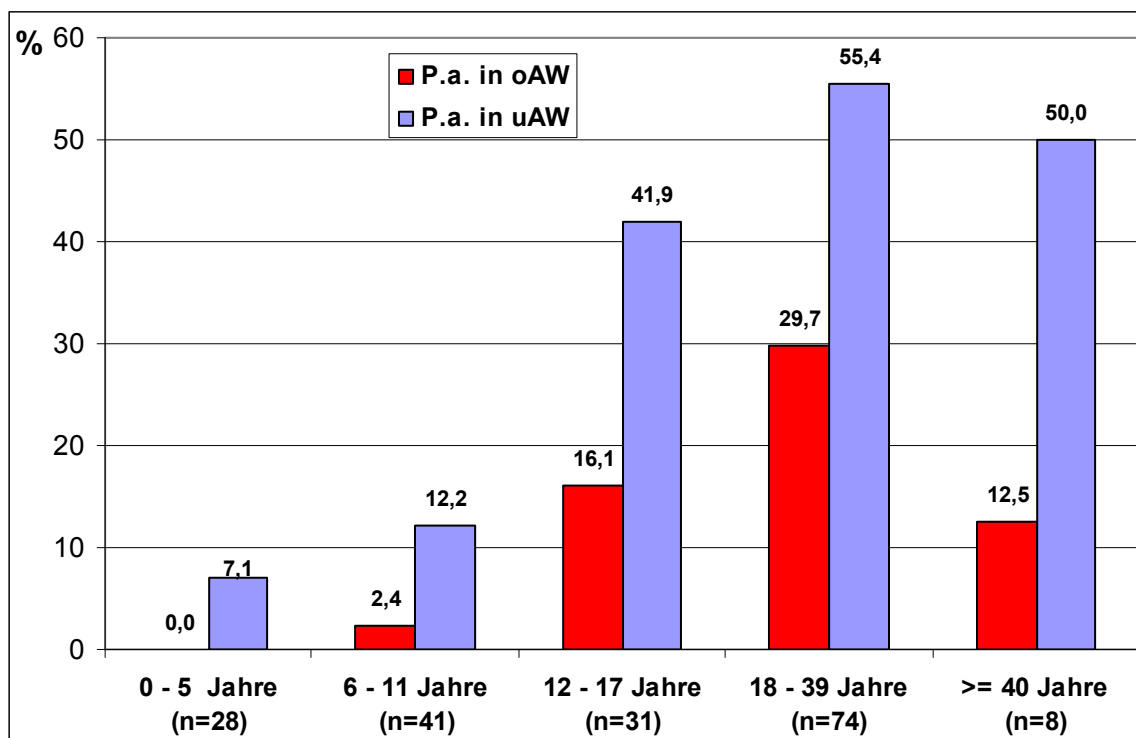
(34,4 %) in den unteren Atemwegen dauerbesiedelt. Bei 46,0 % (29/63) dieser dauerbesiedelten Patienten war *P. aeruginosa* auch in den oberen Atemwegen nachweisbar ( $\chi^2 = 65,6$ ;  $p < 0,001$ ). Es besteht eine mittlere Korrelation ( $\Phi = 0,60$ ).

### Im Vergleich zum gleichzeitigen *P. aeruginosa*-Nachweis in den uAW

Bei 182 Patienten wurden gleichzeitig Proben aus den oberen und unteren Atemwegen gewonnen. Bei 35,7 % (65/182) wurde *P. aeruginosa* in den uAW nachgewiesen, bei 15,9 % (29/182) in den oAW. Bei 15,4 % (28/182) war der Keim in beiden Kompartimenten nachweisbar, das entspricht 96,6 % (28/29) der Patienten mit Nachweis in den oAW und 43,1 % (28/65) der Patienten mit Nachweis in den uAW. Bei einem Patienten wurde in der nasalen Lavage *P. aeruginosa* nachgewiesen bei fehlendem Nachweis in den unteren Atemwegen. Im  $\chi^2$ -Test waren die Beobachtungen höchst signifikant ( $\chi^2 = 55,6$ ;  $p < 0,001$ ). Es besteht eine mittlere Korrelation ( $\Phi = 0,55$ ).

Die Erkrankungschance (bzw. die Chance, den Keim auch in der Nase nachzuweisen), ist bei den Patienten mit Pseudomonasnachweis in den unteren Atemwegen beachtliche 87,7-mal höher als bei denen ohne pulmonalen *P. aeruginosa*-Nachweis.

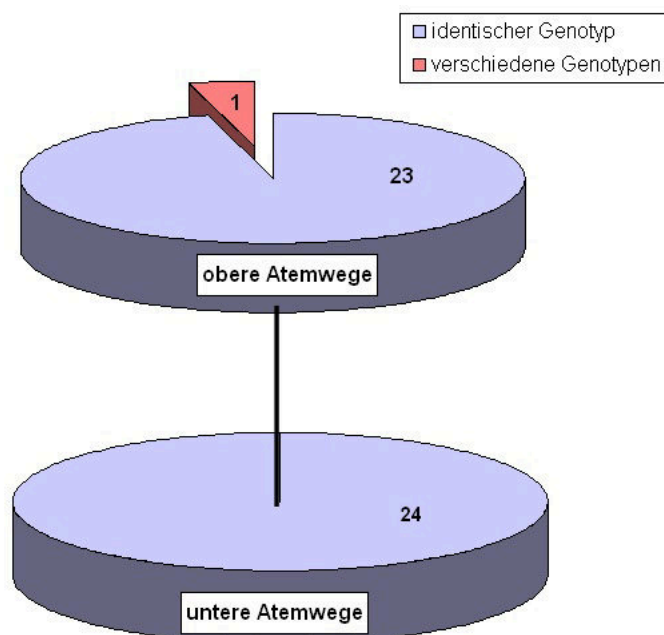
Auch hier zeigt sich, wie schon bei der Dauerbesiedlung, eine signifikante Altersabhängigkeit, sowohl für den Keimnachweis in den uAW ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,43$  ohne die ab 40-Jährigen) als auch in den oAW ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,35$ ), siehe auch Abb. 10.



**Abbildung 10:** Anteil der Patienten mit *P. aeruginosa* - Nachweis in den oberen vs. den unteren Atemwegen, aufgeteilt nach dem Alter der Patienten

### 5.5.2. Genetische Verwandtschaft der Keim-Paare aus den oAW und uAW

Bei 28 Patienten war *P. aeruginosa* in beiden Kompartimenten (obere und untere Atemwege) gefunden worden. Bei den Proben von 24 Patienten gelang die Anzucht und der Versand zur genotypischen Bestimmung (Bestimmung von Single Nucleotide Polymorphisms [SNP's, Clondiag DNA-Array]). Hierbei waren 23 der 24 Paare (95,8 %) aus den oberen und unteren Atemwegen identisch (siehe auch Abbildung 18 im Anhang). Nur bei einem Patienten (4,2%) waren die gefundenen Stämme nicht identisch (Abb. 11). Insgesamt konnten 21 verschiedene Genotypen detektiert werden, inklusive der 8 häufigsten bei CF-Patienten gefundenen Genotypen, die lt. der 180 unabhängige Klone verzeichnenden Datenbank über 1% der *P. aeruginosa* - Population ausmachen.



**Abbildung 11:** genetische Verwandtschaft der *P. aeruginosa* – Isolate aus oberen und unteren Atemwegen (95,8% = 23/24 Paaren identisch)

### 5.5.3. Besiedlungsstatus mit *P. aeruginosa* und Lungenfunktion

Für diese Auswertung unterteilten wir die Patienten in 3 Gruppen:

- Gruppe 1: nicht *P. aeruginosa*-dauerbesiedelte Patienten,
- Gruppe 2: dauerbesiedelte Patienten ohne nasalen *P. aeruginosa*-Nachweis,
- Gruppe 3: dauerbesiedelte Patienten mit nasalen *P. aeruginosa*-Nachweis.

Eine Dauerbesiedlung mit *P. aeruginosa* führt zu einer signifikanten Verschlechterung der einzelnen Lungenfunktionsparameter.

Es unterschieden sich die beiden Gruppen der dauerbesiedelten Patienten signifikant von Gruppe 1, der Gruppe der nicht dauerbesiedelten Patienten. Zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 gab es keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 12).



**Tabelle 12:** Lungenfunktionsparameter zu Besiedlung mit *P. aeruginosa*

<b>Lufu Kategorie</b>		<b>FEV1 in %</b>	<b>VC in %</b>	<b>MEF25 in %</b>	<b>MEF75/25 in %</b>	<b>RV in %</b>
nicht dauerbesiedelt	Mittelwert	87,99	86,50	63,57	74,64	150,42
	Median	93,0	91,0	62,0	76,5	132,5
	n	98	99	99	74	90
	SA	25,18	17,24	37,45	35,01	71,34
dauerbesiedelt ohne nasalen <i>P. aeruginosa</i> - Nachweis	Mittelwert	62,21	74,02	33,31	43,05	189,94
	Median	64,5	72,5	17,0	40,0	185,0
	n	32	32	31	22	31
	SA	27,10	23,09	34,32	35,77	62,10
dauerbesiedelt mit nasalen <i>P. aeruginosa</i> - Nachweis	Mittelwert	69,93	77,82	36,54	42,23	183,96
	Median	71,0	81,0	25,5	32,5	180,0
	n	29	29	28	24	29
	SA	29,37	17,47	32,09	36,39	64,25
Insgesamt	Mittelwert	79,51	82,43	52,84	62,36	165,07
	n	159	160	158	120	150
	SA	28,43	19,22	38,38	38,45	70,14
<b>Signifikanz p</b>	Gr. 1 vs. 2	<b>≤0,001*</b>	<b>0,002 *</b>	<b>≤0,001*</b>	<b>≤0,001*</b>	<b>≤0,001*</b>
	Gr. 1 vs. 3	<b>≤0,001*</b>	<b>0,01 *</b>	<b>≤0,001*</b>	<b>≤0,001*</b>	<b>0,007 *</b>
	Gr. 2 vs. 3	0,24	0,42	0,37	0,91	0,60

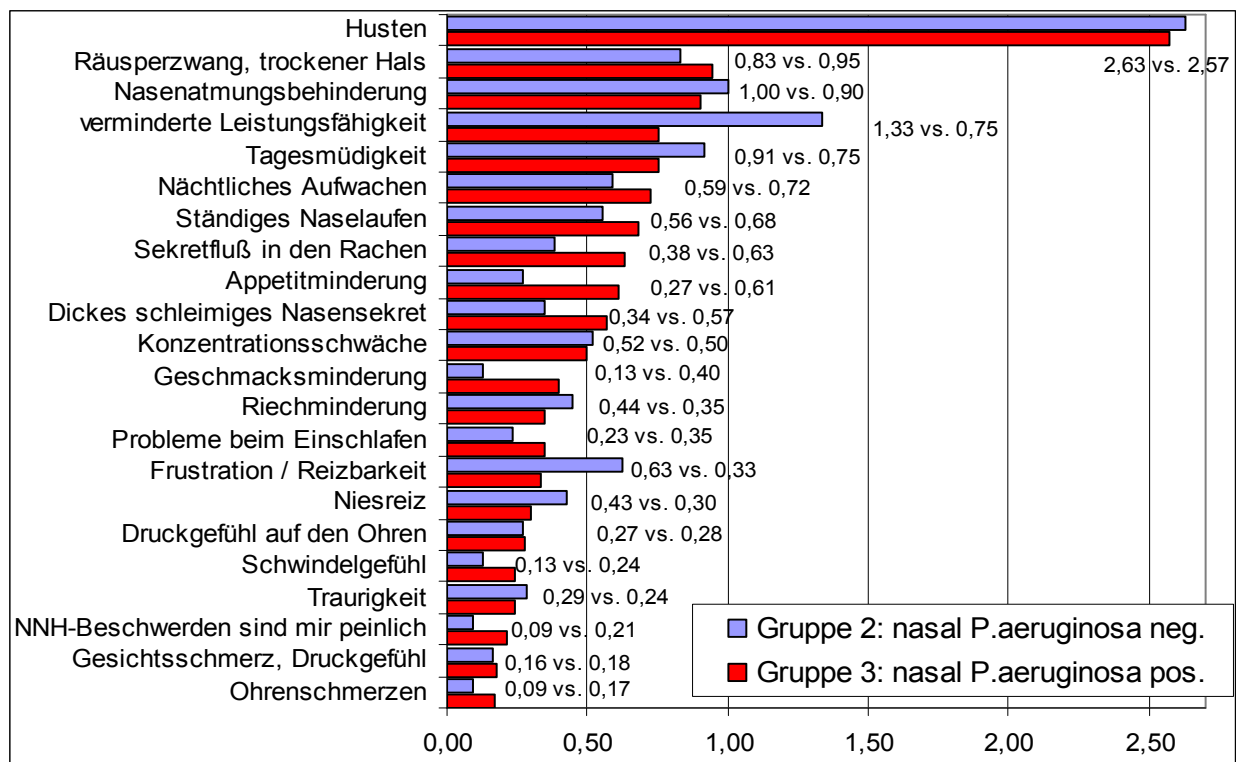
#### 5.5.4. Besiedlungsstatus mit *P. aeruginosa* und SNOT

Patienten mit einer *P. aeruginosa*-Besiedlung wiesen hinsichtlich der Gesamtpunktzahl sowie in den einzelnen Subscores des SNOT keine signifikanten Unterschiede zu den nicht besiedelten Patienten auf. Auch in der Unterscheidung der zwei besiedelten Gruppen untereinander gab es keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 13:** SNOT-Gesamt und Subscores zu Besiedlung mit *P. aeruginosa*

Lufu Kategorie		SNOT Gesamt	Subscore PNS	Subscore SRS	Subscore ALQ
nicht dauerbesiedelt	MW	14,61	19,54	16,84	10,38
	Gruppiertes Median	12,67	15,38	15,10	6,03
	N	79	79	79	79
	SA	11,82	18,66	13,03	12,01
dauerbesiedelt ohne nasalen <i>P. aeruginosa</i> - Nachweis	MW	15,47	14,62	17,50	14,57
	Gruppiertes Median	11,67	12,50	14,76	12,22
	N	32	32	32	32
	SA	11,92	14,17	14,07	13,51
dauerbesiedelt mit nasalen <i>P. aeruginosa</i> - Nachweis	MW	14,61	15,86	18,33	11,43
	Gruppiertes Median	11,00	14,86	15,56	8,33
	n	28	28	28	28
	SA	11,68	13,66	13,77	13,04
Gesamt	MW	14,81	17,67	17,29	11,56
	Gruppiertes Median	12,27	14,43	15,11	7,32
	n	139	139	139	139
	SA	11,73	16,83	13,34	12,60
Signifikanz p	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 1 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Bei der Betrachtung der einzelnen Items des SNOT (siehe Tabelle 32 im Anhang) unterschieden sich signifikant lediglich Gruppe 1 und 2 beim Item 'dickes, schleimiges Sekret' (0,76 vs. 0,34;  $p < 0,05$ ) und bei 'verminderte Leistungsfähigkeit' (0,52 vs. 1,33;  $p < 0,05$ ). Zwischen den Gruppen 1 und 3 gab es keine signifikanten Unterschiede, auch die zwei besiedelten Gruppen (2 und 3) unterschieden sich nicht signifikant, wohl gab es aber einige interessante Richtungen zu beobachten, siehe Abb. 12.



**Abbildung 12:** Mediane der Items des SNOT der beiden *P. aeruginosa*-besiedelten Gruppen

#### 5.5.5. Besiedlungsstatus und HNO-Probleme im vergangenen Jahr

Einen signifikanten Unterschied zwischen dauerbesiedelten und nicht dauerbesiedelten Patienten war lediglich bei wenigen Items zu verzeichnen, es gab keine signifikanten Korrelationen. Es fällt auf, dass die besiedelten Patienten bei manchen Items besser abschnitten als die nicht besiedelten Patienten. Signifikante Unterschiede bestanden zwischen Gruppe 1 (nicht dauerbesiedelt) und Gruppe 3 (dauerbesiedelt mit nasalen *P. aeruginosa* - Nachweis) bei 'Nase zu' (Median: 2,23 vs. 1,71;  $p < 0,05$ ), 'dickes, schleimig-zähes Sekret' (1,63 vs. 1,06;  $p < 0,05$ ) und 'Schnarchen' (1,30 vs. 0,50;  $p < 0,05$ ). Lediglich 'Husten' bildet eine Ausnahme (signifikanter Unterschied zw. Gruppe 1 und 2 mit Median: 2,86 vs. 3,71;  $p < 0,05$ ). Bei dem Vergleich der beiden besiedelten Gruppen (2 und 3) waren bis auf den Punkt 'Riechstörung' (Gruppe 2/Gruppe 3 = Median: 1,00/0,38) keinerlei signifikante Unterschiede nachzuweisen. Bei allen Punkten, mit Ausnahme 'Husten', hatten die nasal besiedelten Patienten im vergangenen Jahr seltener Probleme als die dauerbesiedelten Patienten ohne nasalen Keimnachweis (nicht signifikant), siehe auch Tab. 33 im Anhang.

### 5.5.6. Besiedlungsstatus mit *P. aeruginosa* und OP-Status

Dauerbesiedelte Patienten sind etwas häufiger sinunasal operiert als nicht besiedelte Patienten (46,0 % vs. 40,7 %). In Gruppe 3 (besiedelt + nasal positiv) ist mit 46,4% der Anteil der operierten Patienten höher als in Gruppe 2 (besiedelt + nasal negativ) mit 44,1 % und Gruppe 1 (nicht besiedelt) mit 40,0 % (Tab. 14). Die Unterschiede sind nicht signifikant.

**Tabelle 14:** Anteil der operierten Patienten zu Besiedlung mit *P. aeruginosa*

n = 182 (4 Patienten ohne Mikrobiologie der oAW, 1 Patient keine Angabe zu OP)						
			Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
OP?	ja	Anzahl	48	15	13	76
		% von OP Nase/NNH?	63,2 %	19,7 %	17,1 %	100,0 %
		% von Lufu Kategorie	40,0 %	44,1 %	46,4 %	41,8 %
	nein	Anzahl	72	19	15	106
		% von OP Nase/NNH?	67,9 %	17,9 %	14,2 %	100,0 %
		% von Lufu Kategorie	60,0 %	55,9 %	53,6 %	58,2 %
Gesamt		Anzahl	120	34	28	182
		% von OP Nase/NNH?	65,9 %	18,7 %	15,4 %	100,0 %
		% von Lufu Kategorie	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

### 5.5.7. Besiedlungsstatus und Shwachman-Score / KMI / BMI

Dauerbesiedelte Patienten hatten erwartungsgemäß eine stärkere CF-Krankheitsausprägung als nicht dauerbesiedelte Patienten. Dies spiegelte sich in einem signifikant niedrigeren Shwachman-Scores wieder (MW 56,8 und 59,0 vs. 69,8;  $p < 0,001$ ; signifikante mittlere Korrelation mit  $r = 0,50$ ).

Der Körpermassenindex (unter 18 Jahre) war bei der Gruppe der nicht dauerbesiedelten erwartungsgemäß am höchsten (MW: 42,23). Die dauerbesiedelten Patienten wiesen niedrigere Werte auf, signifikant war der Unterschied aber nur zwischen den nicht dauerbesiedelten Patienten und den besiedelten Patienten mit nasalem *P. aeruginosa*-Nachweis. Der auf den ersten Blick deutliche Unterschied zwischen den zwei dauerbesiedelten Gruppe 2 und 3 (MW: 31,90 vs. 15,83) ist nicht signifikant.

Bei den Patienten ab 18 Jahre verhält es sich mit dem BMI ähnlich; signifikant waren die Abweichungen der Gruppen 2 und 3 von der nicht besiedelten Gruppe, untereinander gab es keinen signifikanten Unterschied (siehe Tab. 15).

**Tabelle 15:** Körpermassenindex, BMI und Shwachman-Score zu Besiedlung mit *P. aeruginosa*

<b>LuFu Kategorie</b> (n = 182)		<b>Pat. &lt; 18 Jahre</b> <b>KMI</b> (Perzentile)	<b>Pat. ab 18 Jahre</b> <b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	<b>Shwachman-Score</b> ohne Röntgen
Gruppe 1	MW	<b>42,23</b>	<b>22,17</b>	<b>69,83</b>
	Median	39,0	22,2	75,0
	n	84	35	119
	SA	26,0	3,5	9,4
Gruppe 2	MW	<b>31,90</b>	<b>19,10</b>	<b>56,76</b>
	Median	27,5	18,9	60,0
	n	10	24	34
	SA	27,3	2,5	14,6
Gruppe 3	MW	<b>15,83</b>	<b>20,00</b>	<b>58,97</b>
	Median	13,0	19,7	60,0
	n	6	23	29
	SA	15,8	2,7	13,2
<b>Signifikanz der MW-Unterschiede</b>	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	<b>p&lt;0,001***</b>	<b>p&lt;0,001***</b>
	Gruppe 1 vs. 3	<b>p&lt;0,05*</b>	<b>p&lt;0,05*</b>	<b>p&lt;0,001***</b>
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.
Korrelation r		-0,27**	-0,32**	-0,50**

### 5.5.8. Besiedlungsstatus und Therapie im vergangenen Jahr

Dauerbesiedelte Patienten erhielten signifikant mehr i.v.-Antibiotikazyklen als nicht dauerbesiedelte ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,63$ ), ebenso signifikant häufiger inhalative Antibiotika ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,63$ ). Orale Antibiotika wurden nur gering häufiger gegeben, es bestehen keine signifikanten Unterschiede oder Korrelation. Zwischen den Gruppen 2 und 3 (dauerbesiedelt ohne und dauerbesiedelt mit nasalem *P. aeruginosa*-Nachweis) bestanden keine signifikanten Unterschiede oder Korrelationen (siehe Tab. 16).

**Tabelle 16:** Antibiotikagabe und Besiedlung mit *P. aeruginosa*

<b>Antibiotika</b>	<b>n</b>	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Gruppe 3</b>
keine i.v.-Zyklen	182	91 (76,5 %)	5 (14,7 %)	5 (17,2 %)
1-2 i.v.-Zyklen im Jahr	182	24 (20,2 %)	16 (47,1 %)	11 (37,9 %)
3 und mehr i.v.-Zyklen im Jahr	182	4 (3,4 %)	13 (38,2 %)	13 (44,8 %)
keine inhalativen Antibiotika	182	82 (68,9 %)	1 (2,9 %)	4 (13,8 %)
< 6 Monate/Jahr inhalative AB	182	16 (13,4 %)	8 (23,5 %)	5 (17,2 %)
ab 6 Monate/Jahr inhalative AB	182	21 (17,6 %)	25 (73,5 %)	20 (69,0 %)
keine oralen Antibiotika	181	13 (11,0 %)	3 (8,8 %)	5 (17,2 %)
< 1 Monate/Jahr orale AB	181	29 (24,6 %)	2 (5,9 %)	8 (27,6 %)
< 6 Monate/Jahr orale AB	181	59 (50,0 %)	23 (67,6 %)	9 (31,0 %)
ab 6 Monate/Jahr orale AB	181	17 (14,4 %)	6 (17,6 %)	7 (24,1 %)

## **5.6. *Staphylococcus aureus***

Bei 183 Patienten erfolgte eine mikrobiologische Untersuchung auf *S. aureus* in den oberen Atemwegen. Bei 56 Patienten (30,6 %) war der Keim nachweisbar.

Bei 184 Patienten erfolgte eine Untersuchung auf *S. aureus* in den unteren Atemwegen. Hier war bei 66 Patienten (35,9 %) der Keim nachweisbar.

### **5.6.1. *S. aureus* - Nachweis in den einzelnen Untersuchungen**

#### **5.6.1.1. Schnaubpräparat**

Bei 15 Patienten wurde ein Schnaubpräparat gewonnen. Von diesen Patienten waren 4 (26,7 %) dauerbesiedelt mit *S. aureus* in den unteren Atemwegen im Sinne der Definition. Bei 25,0 % (1/4) dieser dauerbesiedelten Patienten war *S. aureus* im Schnaubpräparat nachweisbar. Es bestehen im Chi<sup>2</sup>-Test keine signifikanten Abweichungen der beobachteten von den erwarteten Häufigkeiten ( $p = 0,48$ ).

#### **5.6.1.2. Nasenabstrich**

Bei 124 Patienten wurde ein Nasenabstrich gewonnen. Von diesen Patienten waren 50 (40,3 %) dauerbesiedelt mit *S. aureus* in den unteren Atemwegen. Bei 52,0 % (26/50) dieser dauerbesiedelten Patienten war *S. aureus* im Nasenabstrich nachweisbar ( $\text{Chi}^2 = 27,6$ ;  $p < 0,001$ ), es besteht eine mittlere Assoziation ( $\Phi = 0,47$ ).

Die Odds Ratio (OR) als Chance, *S. aureus* im Nasenabstrich nachzuweisen, ist bei den dauerbesiedelten Patienten 10,4-mal höher als bei den nichtbesiedelten Patienten.

#### **5.6.1.3. Nasale Lavage**

Bei 107 Patienten wurde eine nasale Lavage durchgeführt und untersucht. Von diesen Patienten waren 55 (51,4 %) dauerbesiedelt in den unteren Atemwegen. Bei 52,7 % (29/55) dieser dauerbesiedelten Patienten war *S. aureus* in der nasalen Lavage nachweisbar ( $\text{Chi}^2 = 25,2$ ;  $p < 0,001$ ), es besteht eine mittlere Assoziation ( $\Phi = 0,49$ ).

Die Odds Ratio (OR) als Chance, den Keim in der nasalen Lavage nachzuweisen, ist bei den dauerbesiedelten Patienten 13,4-mal höher als bei den nichtbesiedelten Patienten.

#### **5.6.1.4. Rachenabstrich**

Bei 78 Patienten wurde ein Rachenabstrich durchgeführt und untersucht. Von diesen Patienten waren nur 42 (53,8 %) mit *S. aureus* in den unteren Atemwegen dauerbesiedelt. Bei 78,6 % (33/42) dieser dauerbesiedelten Patienten war *S. aureus* aktuell im Rachenabstrich nachweisbar ( $\text{Chi}^2 = 38,5$ ;  $p < 0,001$ ). Es besteht eine starke Assoziation ( $\Phi = 0,70$ ), bedingt durch die Definition der Dauerbesiedlung, welche an Hand der Befunde in den uAW fest gemacht wird.

#### 5.6.1.5. Sputum

Bei 106 Patienten wurde eine Sputumprobe untersucht. Von diesen Patienten waren 41 (38,7 %) dauerbesiedelt mit *S. aureus* in den unteren Atemwegen. Bei 58,5 % (24/41) dieser dauerbesiedelten Patienten war *S. aureus* aktuell im Sputum nachweisbar ( $\chi^2 = 30,1$ ;  $p < 0,001$ ), es besteht eine mittlere Assoziation ( $\Phi = 0,53$ ).

#### 5.6.1.6. *S. aureus*-Nachweis in den uAW im Vergleich zur Dauerbesiedlung

Von den 184 Patienten mit Untersuchung der uAW waren 83 (45,1 %) dauerbesiedelt mit *S. aureus*. Bei 68,7 % (57/83) dieser dauerbesiedelten Patienten war *S. aureus* aktuell in den uAW nachweisbar ( $\chi^2 = 70,74$ ;  $p < 0,001$ ), es besteht eine mittlere Assoziation ( $\Phi = 0,62$ ).

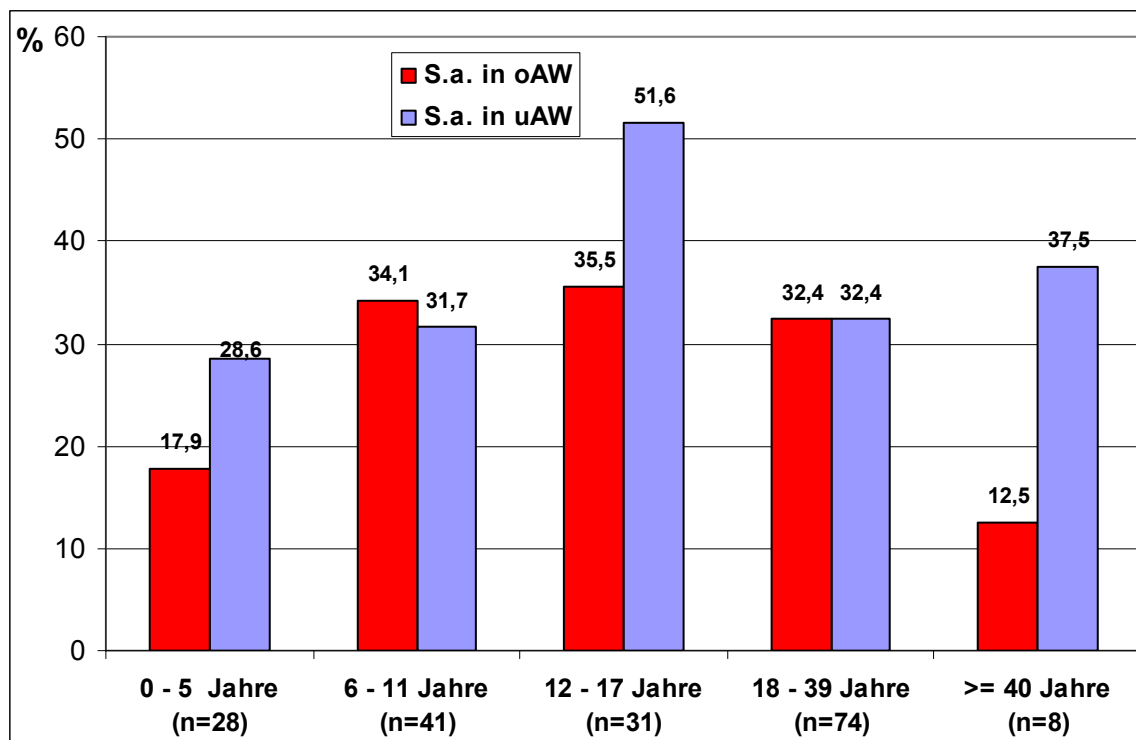
#### 5.6.1.7. Obere Atemwege gesamt

##### Im Vergleich zur Dauerbesiedlung

Bei 183 Patienten wurden Proben aus den oberen Atemwegen gewonnen (Schnaubpräparat, Nasenabstrich oder nasale Lavage). Hiervon waren 82 (44,8 %) dauerbesiedelt in den unteren Atemwegen. Bei 53,7 % (44/82) dieser dauerbesiedelten Patienten war *S. aureus* auch in den oberen Atemwegen nachweisbar ( $\chi^2 = 37,2$ ;  $p < 0,001$ ). Es besteht eine mittlere Korrelation ( $\Phi = 0,45$ ).

##### Im Vergleich zum gleichzeitigen *S. aureus*-Nachweis in den uAW

Bei 182 Patienten wurden gleichzeitig Proben aus den oberen und unteren Atemwegen gewonnen. Bei 35,2 % (64/182) wurde *S. aureus* in den uAW nachgewiesen, bei 30,2 % (55/182) in den oAW. Bei 23,1 % (42/182) war der Keim in beiden Kompartimenten nachweisbar, das entspricht 76,4 % (42/55) der Patienten mit Nachweis in den oAW und 65,6 % (42/64) der Patienten mit Nachweis in den uAW. Im  $\chi^2$ -Test waren die Beobachtungen höchst signifikant ( $\chi^2 = 58,7$ ;  $p < 0,001$ ). Es besteht eine mittlere Assoziation ( $\Phi = 0,57$ ). Die Chance, den Keim auch in der Nase nachzuweisen, ist bei den Patienten mit *S. aureus*-Nachweis in den unteren Atemwegen 15,4-mal höher als ohne pulmonalen *S. aureus*-Nachweis. Hier zeigt sich, wie schon bei der Dauerbesiedlung, keine signifikante Altersabhängigkeit für den Keimnachweis in den uAW wie auch in den oAW (Abb. 13).

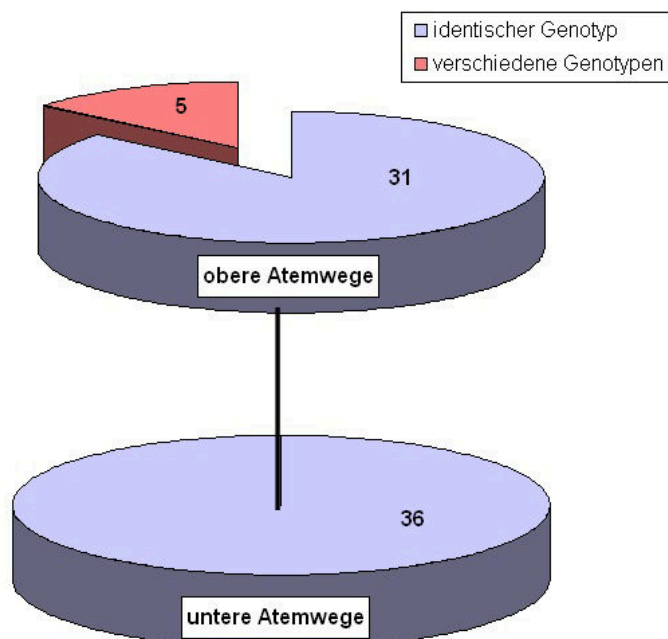


**Abbildung 13:** Altersverteilung der Patienten mit *S. aureus* in den oberen und unteren Atemwegen

### 5.6.2. Genetische Verwandtschaft der Keim-Paare aus den oAW und uAW

*S. aureus*-Isolate von 36 Patienten mit positivem Nachweis in oberen und unteren Atemwegen konnten untersucht werden, dies entspricht 85,7 % (36/42) der Patienten mit *S. aureus* in beiden Kompartimenten. Die Proben aus den oberen Atemwegen waren in 30 Fällen Nasenabstriche und in 14 Fällen nasale Lavagen, teilweise wurden also beide Verfahren untersucht. Die Proben der unteren Atemwege waren 12-mal mittels Sputum und 24-mal mit tiefen Rachenabstrichen gewonnen worden. Die Isolate aus den oAW und uAW waren in 86 % der Fälle genotypisch identisch (31/36) (Abb. 14). Bei zwei Patienten fanden sich im tiefen Rachenabstrich mehr als ein *S. aureus*-Genotyp.





**Abbildung 14:** genetische Verwandtschaft der *S. aureus*– Isolate aus oberen und unteren Atemwegen (86,1 % = 31/36 Paaren identisch)

### 5.6.3. Besiedlungsstatus mit *S. aureus* und Lungenfunktion

Für diese Auswertung unterteilten wir die Patienten wie bei *P. aeruginosa* in 3 Gruppen:

Gruppe 1: nicht dauerbesiedelte Patienten,

Gruppe 2: dauerbesiedelte Patienten ohne nasalen *S. aureus* - Nachweis,

Gruppe 3: dauerbesiedelte Patienten mit nasalen *S. aureus* - Nachweis.

Eine Dauerbesiedlung mit *S. aureus* korrelierte nicht mit einer signifikant schlechteren Lungenfunktion, im Gegenteil, eher mit etwas höheren Einzelparametern: Bei chronischer *S. aureus*-Besiedlung und nasalem Nachweis fanden sich sogar signifikant gering bessere Werte (siehe Tab. 17) für die Vitalkapazität, FEV1, MEF25 und das Residualvolumen, die Korrelationen waren allerdings gering bis sehr gering.

**Tabelle 17:** Lungenfunktionsparameter und Besiedlung mit *S. aureus*

Lufu Kategorie		FEV1 in %	VC in %	MEF25 in %	MEF75/25 in %	RV in %
<b>Gruppe 1</b>	MW	<b>75,50</b>	<b>79,49</b>	<b>48,49</b>	<b>58,64</b>	<b>175,06</b>
	Median	79,00	81,00	41,00	66,60	170,00
	n	82	83	81	68	79
	SA	29,64	18,61	39,06	39,96	72,59
<b>Gruppe 2</b>	MW	<b>77,13</b>	<b>82,15</b>	<b>49,70</b>	<b>58,29</b>	<b>177,50</b>
	Median	78,00	87,00	39,00	52,50	167,50
	n	35	35	35	24	32
	SA	28,37	20,83	36,70	36,67	68,26
<b>Gruppe 3</b>	MW	<b>89,32</b>	<b>88,48</b>	<b>63,87</b>	<b>74,90</b>	<b>134,64</b>
	Median	93,50	91,00	65,00	75,00	131,00
	n	42	42	42	28	39
	SA	24,01	18,03	37,09	34,57	58,17
<b>Gesamt</b>	MW	79,51	82,43	52,84	62,36	165,07
	n	159	160	158	120	150
	SA	28,43	19,22	38,38	38,45	70,14
<b>Signifikanz p</b>	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 1 vs. 3	<b>0,01**</b>	<b>&lt;0,01**</b>	<b>&lt;0,05*</b>	n.s.	<b>&lt;0,01**</b>
	Gruppe 2 vs. 3	<b>&lt;0,05*</b>	n.s.	n.s.	n.s.	<b>&lt;0,01**</b>

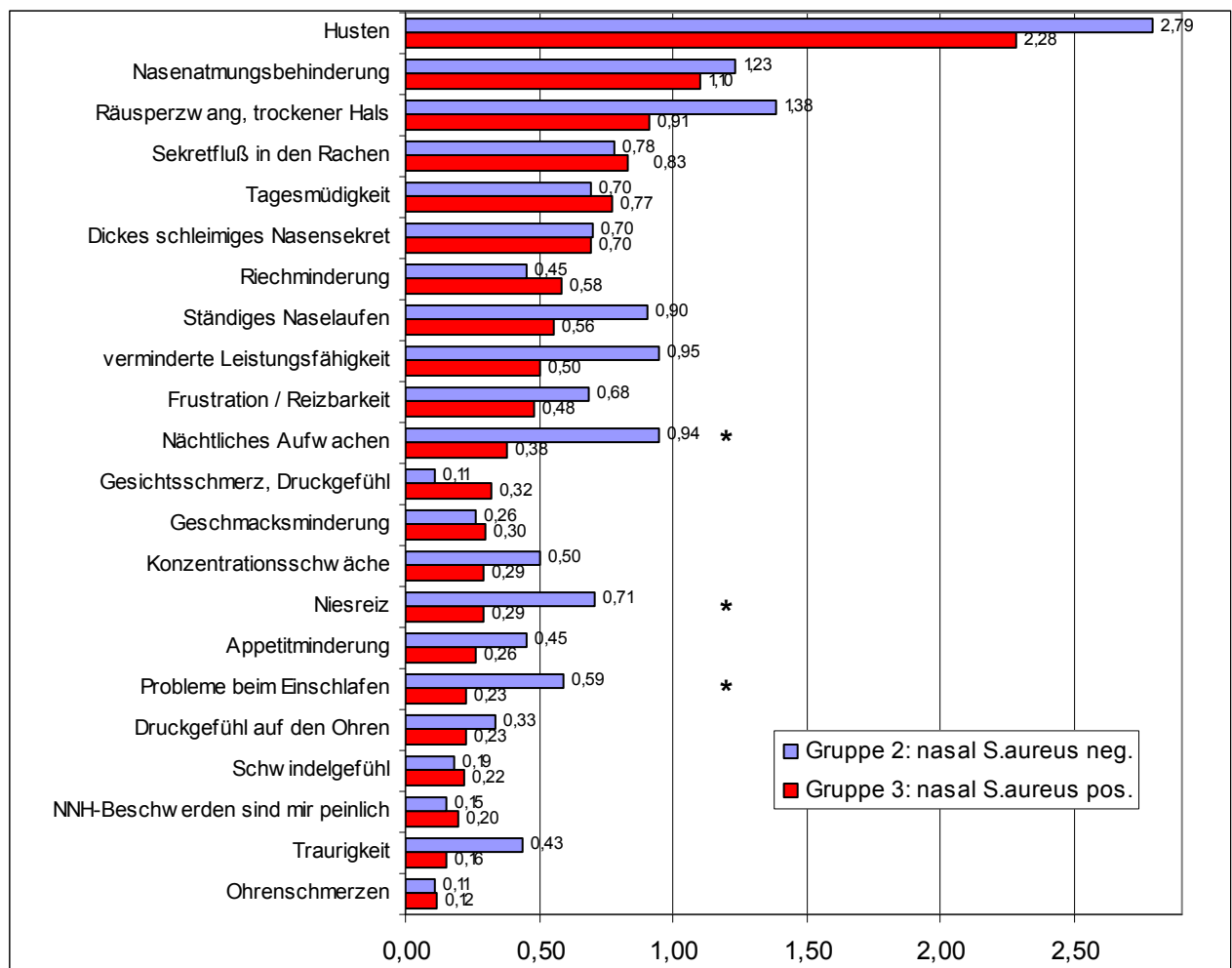
#### 5.6.4. Besiedlungsstatus und SNOT

Beide dauerbesiedelten Gruppen wiesen schlechtere SNOT-Werte als die nicht dauerbesiedelte Gruppe auf. Hauptaugenmerk lag aber auf dem Vergleich zwischen den beiden besiedelten Gruppen. Die Patienten mit nasalem *S. aureus*-Nachweis wiesen etwas geringere Punktzahlen im Gesamt-SNOT als auch in den Subscores auf. Diese Unterschiede waren aber nicht signifikant (Tab. 18).

Tabelle 18: SNOT-Score und Subscores zu Besiedlung mit *S. aureus*

Lufu Kategorie		SNOT Gesamt	Subscore PNS	Subscore SRS	Subscore ALQ
<b>Gruppe 1</b>	MW	12,86	15,22	15,11	10,04
	Gruppiertes Median	10,75	12,80	12,78	5,93
	n	77	77	77	77
	SA	10,45	15,08	12,54	11,58
<b>Gruppe 2</b>	MW	18,00	20,86	20,36	14,83
	Gruppiertes Median	<b>17,00</b>	<b>16,00</b>	<b>17,78</b>	<b>11,11</b>
	n	28	28	28	28
	SA	11,97	16,70	12,08	13,52
<b>Gruppe 3</b>	MW	16,14	20,00	19,24	11,94
	Gruppiertes Median	<b>14,00</b>	<b>16,00</b>	<b>16,67</b>	<b>6,35</b>
	n	35	35	35	35
	SA	13,70	20,05	15,43	13,74
<b>Gesamt</b>	MW	14,71	17,54	17,19	11,47
	Gruppiertes Median	12,18	14,29	15,00	7,19
	n	140	140	140	140
	SA	11,75	16,84	13,34	12,59
<b>Signifikanz p</b>	Gruppe 1 vs. 2	<b>&lt;0,05*</b>	n.s.	<b>&lt;0,05*</b>	n.s.
	Gruppe 1 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Auch bei der Betrachtung der einzelnen Items des SNOT gab es nur wenige signifikante Unterschiede. So unterschieden sich Gruppe 1 (nicht besiedelt) und 2 (dauerbesiedelt ohne nasalen *S. aureus*-Nachweis) bei den Items 'Niesreiz' (0,36 vs. 0,71;  $p < 0,05$ ) und 'Probleme bei Einschlafen' (0,20 vs. 0,59;  $p < 0,05$ ) mit mehr Problemen in der dauerbesiedelten Gruppe. Zwischen den Gruppen 1 und 3 (dauerbesiedelt mit nasalen *S. aureus*-Nachweis) gab es geringe signifikante Unterschiede bei 'Sekretfluss in den Rachen' (0,39 vs. 0,83;  $p < 0,05$ ), 'Gesichtsschmerz, Druckgefühl' (0,09 vs. 0,32;  $p < 0,05$ ) und 'NNH-Beschwerden sind mir peinlich' (0,04 vs. 0,20;  $p < 0,05$ ). Hauptaugenmerk lag aber auf dem Vergleich zwischen den beiden besiedelten Gruppen (2 und 3, siehe Abb. 15), Unterschiede fanden sich bei 'Niesreiz' (0,71 vs. 0,29;  $p < 0,05$ ), 'Probleme beim Einschlafen' (0,59 vs. 0,23;  $p < 0,05$ ) und 'nächtliches Aufwachen' (0,94 vs. 0,38;  $p < 0,05$ ), interessanterweise mit mehr Problemen in der dauerbesiedelten Gruppe ohne nasalen *S. aureus*-Nachweis als in der Gruppe mit nasaler Besiedlung (Tab. 34 im Anhang).



**Abbildung 15:** Mediane der einzelnen SNOT-Items der beiden *S. aureus*-besiedelten Gruppen,  
\* signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ )

### 5.6.5. Besiedlungsstatus mit *S. aureus* und HNO-Probleme im vergangenen Jahr

Die Unterschiede in der Häufigkeit von HNO-Problemen zwischen den drei Gruppen sind recht uneinheitlich, die signifikanten Unterschiede weisen nur eine geringe Korrelation auf. Meist waren bei den beiden besiedelten Gruppen die Probleme etwas häufiger. Während die nasal besiedelte Gruppe (Gruppe 3) weniger häufig unter 'Schlafstörungen' (Median: 1,16 vs. 0,59 in Gruppe 3;  $p < 0,05$ ;  $r = -0,23$ ) und 'Husten' (3,63 vs. 2,62;  $p < 0,05$ ;  $r = -0,26$ ) litt, waren häufiger 'Schmerzen im Bereich der Nasennebenhöhlen' (0,32 vs. 0,75;  $p < 0,05$ ;  $r = 0,26$ ) angegeben worden (siehe Tab. 35 im Anhang).

### 5.6.6. Besiedlungsstatus mit *S. aureus* und OP-Status

*S. aureus*-dauerbesiedelte Patienten waren signifikant häufiger nasal operiert als nicht besiedelte Patienten ( $p < 0,01$ ; 56,6 % gegenüber 36,8 %). In Gruppe 3 (besiedelt + nasal positiv) ist mit 68,2 % der Anteil der operierten Patienten fast doppelt so hoch wie

in Gruppe 2 (besiedelt + nasal negativ) mit 34,2 % und Gruppe 1 (nicht besiedelt) mit 33,0 % (siehe Tab. 19). Die Unterschiede sind signifikant ( $\chi^2 = 16,68$ ;  $p < 0,001$ ). Die Korrelation ist gering (zwischen den besiedelten Gruppen  $r = 0,34$ ).

**Tabelle 19:** Anteil der operierten Patienten zu Besiedlung mit *S. aureus*

n = 182 (4 Patienten ohne Mikrobiologie der oAW, 1 Patient keine Angabe zu OP)						
			Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
OP?	ja	Anzahl	33	13	30	76
		% von OP Nase/NNH?	43,4 %	17,1 %	39,5 %	100,0 %
		% von Lufu Kategorie	<b>33,0 %</b>	<b>34,2 %</b>	<b>68,2 %</b>	41,8 %
	nein	Anzahl	67	25	14	106
		% von OP Nase/NNH?	63,2 %	23,6 %	13,2 %	100,0 %
		% von Lufu Kategorie	67,0 %	65,8 %	31,8 %	58,2 %
Gesamt		Anzahl	100	38	44	182
		% von OP Nase/NNH?	54,9 %	20,9 %	24,2 %	100,0 %
		% von Lufu Kategorie	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

### 5.6.7. Besiedlungsstatus mit *S. aureus* und Shwachman-Score/KMI/BMI

Bei der dauerbesiedelten Gruppe mit nasalen *S. aureus*-Nachweis war der Shwachman-Score signifikant höher als bei den beiden Gruppen ohne nasalen *S. aureus*-Nachweis (nicht dauerbesiedelt und dauerbesiedelt ohne nasalen *S. aureus*-Nachweis), z.B. zwischen Gruppe 1 und 3: MW 63,42 vs. 70,45;  $p < 0,001$ ;  $r = 0,31$ , die Korrelation ist nur gering.

Der Körpermassenindex (unter 18 Jahre) war bei der Gruppe der nicht dauerbesiedelten Gruppe am niedrigsten (MW 37,22). Die dauerbesiedelte Gruppe mit nasalem *S. aureus* hatte höhere Perzentilenwerte als die beiden anderen Gruppen (MW: 46,39 vs. 38,17 und 37,22), die Unterschiede waren aber nicht signifikant.

Bei den Patienten ab 18 Jahre verhält es sich mit dem BMI ähnlich, die besiedelten Gruppen wiesen höhere BMI auf, die Besiedlung korreliert aber nur gering mit dem BMI. Signifikant war nur die geringe Abweichung von Gruppe 3 (dauerbesiedelt mit nasalen *S. aureus*-Nachweis) und Gruppe 1 (nicht dauerbesiedelte Patienten).

**Tabelle 20:** Körpermassenindex, BMI und Shwachman-Score zu Besiedlung mit *S. aureus*

<b>LuFu Kategorie</b> (n = 183)		<b>Pat. &lt; 18 Jahre</b> <b>KMI</b> (Perzentile)	<b>Pat. ab 18 Jahre</b> <b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	<b>Shwachman-Score</b> ohne Röntgen
Gruppe 1	MW	<b>37,22</b>	<b>19,863</b>	<b>63,42</b>
	Median	33,00	19,309	70,00
	n	55	46	101
	SA	27,71	2,75	13,06
Gruppe 2	MW	<b>38,17</b>	<b>21,493</b>	<b>66,18</b>
	Median	33,00	20,989	70,00
	n	23	15	38
	SA	24,43	4,38	12,22
Gruppe 3	MW	<b>46,39</b>	<b>21,842</b>	<b>70,45</b>
	Median	39,00	21,591	75,00
	n	23	21	44
	SA	24,16	3,03	10,05
<b>Signifikanz der MW-Unterschiede</b>	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 1 vs. 3	n.s.	<b>p&lt;0,05*</b>	<b>p&lt;0,001***</b>
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	n.s.	<b>p&lt;0,05*</b>
Korrelation r		0,146	0,319**	0,270

#### 5.6.8. Besiedlungsstatus und Therapie im vergangenen Jahr

Auffällig ist, dass die *S. aureus* dauerbesiedelten Gruppen etwas weniger häufig Antibiotika (AB) erhielten. Es unterschieden sich die Gruppen signifikant bei der Häufigkeit der oralen Antibiotika, so erhielt in der Gruppe der dauerbesiedelten Patienten mit nasalen *S. aureus*-Nachweis 13,6 % der Patienten keine oralen AB (vs. 2,6 % der Pat. ohne nasalen Nachweis), während nur 9,1 % der Pat. mehr als 6 Monate lang orale AB erhielten (vs. 21,1 % der Pat. ohne nasalen Nachweis). Ähnliches beobachtet man bei den inhalativen AB. 75 % der Pat. mit nasalen Nachweis erhielten keine inhalativen AB (vs. 50,0 % bei den dauerbesiedelten Pat. ohne nasalen *S. aureus*-Nachweis), während 13,6 % der Patienten mehr als 6 Monate eine inhalative AB-Therapie erhielten (vs. 36,8 % bei den Pat. ohne nasalen *S. aureus*), siehe Tab. 21. Die Unterschiede sind zwar signifikant, es bestehen aber nur geringe Korrelationen ( $p < 0,05$ , orale AB  $r = -0,24$ , inhalative AB  $r = -0,28$ ). Bei den i.v.-Antibiotika ist dieser Trend ebenfalls erkennbar, verfehlt aber knapp die Signifikanz ( $p = 0,058$ ).

**Tabelle 21:** Antibiotikagabe und Besiedlung mit *S. aureus*

Antibiotika	n	nicht dauerbesiedelt	dauerbesiedelt ohne nasalen <i>S. aureus</i> - Nachweis	dauerbesiedelt mit nasalen <i>S. aureus</i> - Nachweis
keine i.v.-Zyklen	183	49 (48,0 %)	20 (52,6 %)	33 (75,0 %)
1-2 i.v.-Zyklen im Jahr	183	27 (26,7 %)	16 (42,1 %)	8 (18,2 %)
≥ 3 i.v.-Zyklen im Jahr	183	25 (24,8 %)	2 (5,3 %)	3 (6,8 %)
keine inhalativen Antibiotika	183	36 (35,6 %)	19 (50,0 %)	33 (75,0 %)
< 6 Mon./Jahr inhalative AB	183	19 (18,8 %)	5 (13,2 %)	5 (11,4 %)
ab 6 Mon./Jahr inhalative AB	183	46 (45,5 %)	14 (36,8 %)	6 (13,6 %)
keine oralen Antibiotika	182	15 (15,0 %)	1 (2,6 %)	6 (13,6 %)
< 1 Mon./Jahr orale AB	182	21 (21,0 %)	7 (18,4 %)	11 (25,0 %)
< 6 Mon./Jahr orale AB	182	46 (46,0 %)	22 (57,9 %)	23 (52,3 %)
ab 6 Mon./Jahr orale AB	182	18 (18,0 %)	8 (21,1 %)	4 (9,1 %)

### 5.7. Gleichzeitiger Nachweis von *S. aureus* und *P. aeruginosa*

Bei 4 von 187 Patienten (2,1 %) konnte kein Material aus den oAW gewonnen werden, bei einem Patienten kein Material aus den uAW. Aus den nachfolgenden Berechnungen werden diese ausgeklammert.

#### 5.7.1. Dauerbesiedlung mit beiden Keimen

Bei den 182 Patienten war der Dauerbesiedlungsstatus für beide Keime bekannt. Die mit *P. aeruginosa*-dauerbesiedelten Patienten waren signifikant seltener mit *S. aureus* dauerbesiedelt ( $p < 0,001$ , geringe negative Korrelation mit  $\Phi = -0,28$ ). So waren von den mit *P. aeruginosa*-besiedelten 63 Patienten nur 25,4 % (16/63) gleichzeitig mit *S. aureus* dauerbesiedelt vs. 54,6 % (65) bei den 119 nicht *P. aeruginosa*-dauerbesiedelten Patienten. Oder anders betrachtet waren von den *S. aureus*-besiedelten 81 Patienten nur 19,8 % (16/81) mit *P. aeruginosa* dauerbesiedelt, bei den nicht mit *S. aureus*-besiedelten Patienten waren es 46,5 % (47/101), siehe Tab. 22.

**Tabelle 22:** Kreuztabelle für gleichzeitige Dauerbesiedlung mit *S. aureus* und *P. aeruginosa*

			Dauerbesiedlung mit <i>S. aureus</i>		Gesamt
			dauer-besiedelt	nicht dauer-besiedelt	
Dauer-besiedlung mit <i>P. aeruginosa</i>	Dauer-besiedelt	Anzahl	16	47	63
		% von Dauerbesiedlung mit <i>P. aeruginosa</i>	25,4 %	74,6 %	100,0 %
		% von Dauerbesiedlung mit <i>S. aureus</i>	19,8 %	46,5 %	34,6 %
	nicht dauer-besiedelt	Anzahl	65	54	119
		% von Dauerbesiedlung mit <i>P. aeruginosa</i>	54,6 %	45,4 %	100,0 %
		% von Dauerbesiedlung mit <i>S. aureus</i>	80,2 %	53,5 %	65,4 %
Gesamt		Anzahl	81	101	182
		% von Dauerbesiedlung mit <i>P. aeruginosa</i>	44,5 %	55,5 %	100,0 %
		% von Dauerbesiedlung mit <i>S. aureus</i>	100,0 %	100,0 %	100,0 %

### 5.7.2. *S. aureus*-Nachweis bei *P. aeruginosa*-Dauerbesiedlung

Von den 182 Patienten waren 63 *P. aeruginosa*-dauerbesiedelt.

#### 5.7.2.1. *S. aureus* in oberen Atemwegen bei *P. aeruginosa*-Dauerbesiedlung

Bei den mit *P. aeruginosa* dauerbesiedelten 63 Patienten gelang signifikant seltener der Nachweis von *S. aureus* in den oberen Atemwegen ( $9/63 = 14,3\%$ ) als bei den nicht dauerbesiedelten Patienten ( $46/119 = 38,7\%$ ), siehe Tab. 23. Der Unterschied ist signifikant ( $p < 0,001$ ), es besteht aber nur eine geringe negative Korrelation mit  $\Phi = -0,25$ . Oder anders: von den Patienten mit *S. aureus* in der Nase waren 16,4 % ( $9/55$ ) *P. aeruginosa*-dauerbesiedelt, ohne *S. aureus* in der Nase waren es 42,5 % ( $54/127$ ). Die Chance, nasal *S. aureus*-positiv zu sein, ist bei nicht dauerbesiedelten Patienten 3,7 - mal höher (Odds ratio 3,78 [1,71 - 8,38]).



**Tabelle 23:** Kreuztabelle für Auftreten von *S. aureus* in den oberen Atemwegen zu Dauerbesiedlung mit *P. aeruginosa*

			Obere Atemwege <i>S. aureus</i>		Gesamt
			<i>S. aureus</i> positiv	<i>S. aureus</i> negativ	
Dauer- besiedlung mit <i>P.</i> <i>aeruginosa</i>	Dauer- besiedelt	Anzahl	9	54	63
		% von Dauerbesiedlung mit <i>P. aeruginosa</i>	14,3 %	85,7 %	100,0 %
		% von obere Atemwege <i>S. aureus</i>	16,4 %	42,5 %	34,6 %
	nicht dauer- besiedelt	Anzahl	46	73	119
		% von Dauerbesiedlung mit <i>P. aeruginosa</i>	38,7 %	61,3 %	100,0 %
		% von obere Atemwege <i>S. aureus</i>	83,6 %	57,5 %	65,4 %
Gesamt		Anzahl	55	127	182
		% von Dauerbesiedlung mit <i>P. aeruginosa</i>	30,2 %	69,8 %	100,0 %
		% von obere Atemwege <i>S. aureus</i>	100,0 %	100,0 %	100,0 %

**5.7.2.2. *S. aureus* in unteren Atemwegen bei *P. aeruginosa*-Dauerbesiedlung**

Bei den mit *P. aeruginosa* dauerbesiedelten 63 Patienten gelang signifikant seltener der Nachweis von *S. aureus* in den unteren Atemwegen ( $11/63 = 17,5\%$ ) als bei den nicht dauerbesiedelten Patienten ( $53/119 = 44,5\%$ ), siehe Tab. 24. Der Unterschied ist signifikant ( $p < 0,001$ ), es besteht eine geringe negative Korrelation mit  $\Phi = -0,270$ . Oder anders: von den Patienten mit *S. aureus* in den unteren Atemwegen waren 17,2 % ( $11/64$ ) *P. aeruginosa*-dauerbesiedelt, ohne *S. aureus* in den uAW waren es 44,1 % ( $52/118$ ). Die Chance, *S. aureus*-positiv in den uAW zu sein, ist bei nicht *P. aeruginosa*-dauerbesiedelten Patienten 3,8-mal höher (Odds ratio 3,80 [1,80 - 7,99]).

**Tabelle 24:** Kreuztabelle für Auftreten von *S. aureus* in den unteren Atemwegen zu Dauerbesiedlung mit *P. aeruginosa*

			Untere Atemwege <i>S. aureus</i>		Gesamt
			<i>S. aureus</i> positiv	<i>S. aureus</i> negativ	
Dauer- besiedlung mit <i>P.</i> <i>aeruginosa</i>	Dauer- besiedelt	Anzahl	11	52	63
		% von Dauerbesiedlung mit <i>P. aeruginosa</i>	17,5 %	82,5 %	100,0 %
		% von untere Atemwege <i>S. aureus</i>	17,2 %	44,1 %	34,6 %
	nicht dauer- besiedelt	Anzahl	53	66	119
		% von Dauerbesiedlung mit <i>P. aeruginosa</i>	44,5 %	55,5 %	100,0 %
		% von untere Atemwege <i>S. aureus</i>	82,8 %	55,9 %	65,4 %
Gesamt		Anzahl	64	118	182
		% von Dauerbesiedlung mit <i>P. aeruginosa</i>	35,2 %	64,8 %	100,0 %
		% von untere Atemwege <i>S. aureus</i>	100,0 %	100,0 %	100,0 %

### 5.7.3. Gleichzeitiger aktueller *S. aureus* und *P. aeruginosa*-Nachweis

#### 5.7.3.1. Obere Atemwege

Bei Nachweis von *P. aeruginosa* in den oberen Atemwegen (n = 29) fand sich nur bei 4 Patienten (13,8 %) gleichzeitig *S. aureus*, während bei fehlendem *P. aeruginosa* bei 33,3 % der Patienten (51/153) *S. aureus* nachgewiesen wurde (siehe Tab. 25). Oder anders betrachtet: bei 55 Patienten mit *S. aureus* in den oberen Atemwegen konnten nur bei 7,3 % (4/55) *P. aeruginosa* nachgewiesen werden, während bei fehlendem *S. aureus* in den oAW 19,7 % (25/127) der Patienten nasal *P. aeruginosa* positiv waren. Die beobachteten Unterschiede sind signifikant ( $p < 0,05$ ), weisen aber keine signifikante Korrelation auf.

**Tabelle 25:** Kreuztabelle für Auftreten gleichzeitige Auftreten von *S. aureus* und *P. aeruginosa* in den oberen Atemwegen

			Obere Atemwege <i>S. aureus</i>		Gesamt
			<i>S. aureus</i> positiv	<i>S. aureus</i> negativ	
Obere Atemwege <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> positiv	Anzahl	4	25	29
		% von obere Atemwege <i>P. aeruginosa</i>	13,8 %	86,2 %	100,0 %
		% von obere Atemwege <i>S. aureus</i>	7,3 %	19,7 %	15,9 %
	<i>P. aeruginosa</i> negativ	Anzahl	51	102	153
		% von obere Atemwege <i>P. aeruginosa</i>	33,3 %	66,7 %	100,0 %
		% von obere Atemwege <i>S. aureus</i>	92,7 %	80,3 %	84,1 %
Gesamt		Anzahl	55	127	182
		% von obere Atemwege <i>P. aeruginosa</i>	30,2 %	69,8 %	100,0 %
		% von obere Atemwege <i>S. aureus</i>	100,0 %	100,0 %	100,0 %

#### 5.7.3.2. Untere Atemwege

Bei Nachweis von *P. aeruginosa* in den unteren Atemwegen ( $n = 65$ ) fand sich nur bei 11 Patienten (16,9 %) gleichzeitig *S. aureus*, während bei fehlendem *P. aeruginosa* bei 45,3 % der Patienten (53/117) *S. aureus* nachgewiesen wurde (siehe Tab. 26). Oder anders betrachtet: bei 64 Patienten mit *S. aureus* in den unteren Atemwegen konnten nur bei 17,2 % (11/64) *P. aeruginosa* nachgewiesen werden, während bei fehlendem *S. aureus* in den uAW 45,8 % (54/118) der Patienten pulmonal *P. aeruginosa* positiv waren. Die beobachteten Unterschiede sind signifikant ( $p < 0,001$ ), die Korrelation ist nur gering ( $\Phi = -0,29$ ).

**Tabelle 26:** Kreuztabelle für Auftreten gleichzeitige Auftreten von *S. aureus* und *P. aeruginosa* in den unteren Atemwegen

			Untere Atemwege <i>S. aureus</i>		Gesamt
			<i>S. aureus</i> positiv	<i>S. aureus</i> negativ	
Untere Atemwege <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> positiv	Anzahl	11	54	65
		% von untere Atemwege <i>P. aeruginosa</i>	16,9 %	83,1 %	100,0 %
	<i>P. aeruginosa</i> negativ	% von untere Atemwege <i>S. aureus</i>	17,2 %	45,8 %	35,7 %
		Anzahl	53	64	117
Gesamt		% von untere Atemwege <i>P. aeruginosa</i>	45,3 %	54,7 %	100,0 %
		% von untere Atemwege <i>S. aureus</i>	82,8 %	54,2 %	64,3 %
		Anzahl	64	118	182
		% von untere Atemwege <i>P. aeruginosa</i>	35,2 %	64,8 %	100,0 %
		% von untere Atemwege <i>S. aureus</i>	100,0 %	100,0 %	100,0 %

## **6. Diskussion**

Mukoviszidose ist in unseren Breiten die häufigste lebensbegrenzende angeborene Stoffwechselerkrankung. In Deutschland sind von dieser Erkrankung etwa 8000 Patienten betroffen (Stern et al. 2009). Die Entwicklungen in der Medizin und Therapie haben zu einer deutlichen Verbesserung der Lebenserwartung der Patienten geführt und den Median des Überlebens, welcher noch um 1940 bei nur einem Jahr lag, alleine von 1999 bis 2008 von 31,6 Jahren auf 39,9 Jahren ansteigen lassen (Stern et al. 2009). Dieser Anstieg der Lebenserwartung führt zur steigenden Beachtung von Krankheitsausprägungen, die bisher weniger im Vordergrund standen.

### **6.1. CF und Rhinosinusitis**

Die der Mukoviszidose zu Grunde liegende CFTR-Störung betrifft sowohl obere als auch untere Atemwege und führt daher bei den meisten Patienten neben der bekannten Lungenproblematik zu einer chronischen Entzündung der oberen Atemwege und Nasennebenhöhlen. Die Störung der mukoziliären Clearance, die mechanische Obstruktion der NNH durch Schleimhautschwellung, Polypen und viskösen Mukus bieten hervorragenden Boden für die Besiedlung mit Pathogenen. In vielen Publikationen wurde aufgezeigt (Ramsey und Richardson 1992, Mak und Henig 2001, Cepero et al. 1987, Stern et al. 1982, Henriksson et al. 2002), dass die HNO-Beteiligung zu multiplen Symptomen führt mit relevanten Auswirkungen auf die Lebensqualität und Lebenserwartung. Die vorliegende multizentrische interdisziplinäre Querschnittsstudie soll zum Verständnis der sinusalen Beteiligung bei CF beitragen, mit Hauptaugenmerk auf die Prävalenz der CF-assoziierten Rhinosinusitis mit ihren einzelnen Symptomen sowie die Erfassung der Keimbesiedlung der oberen und unteren Atemwegsetage.

#### **Erstdiagnose durch HNO-Probleme**

Schon durch die Tatsache, dass sinusal Beschwerden zur CF-Diagnosestellung führen, zeigt die Wichtigkeit der genaueren Erfassung dieses Problemfeldes an. Während Rosenstein und Cutting 1998 beschrieben, dass HNO-Probleme bei etwa 3 % Patienten zur CF-Diagnosestellung führten, war dies in unserem Kollektiv bei 5,3 % (10 Patienten) der Fall. Diese Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung signifikant älter (im Mittel 13,7 Jahre) als Patienten mit „nur gastrointestinalen Problemen“ (2,31 Jahre), „nur pulmonalen Problemen“ (3,58 Jahre) und „gastro- und pulmonalen Problemen“ (4,58 Jahre), die im jüngeren Alter diagnostiziert wurden. Auch Levine et al. gaben nasale

Polypen als ein wegweisendes Symptom für atypische CF-Formen im Erwachsenenalter an (Levine et al. 1987), sie können aber genauso Erstsymptom bei Kindern mit typischer CF sein.

### **CF und HNO-Operationen**

Ebenso zeigt die Zahl der sinunasalen Operationen die Relevanz der HNO-Problematik bei CF an. Von den 187 eingeschlossenen CF-Patienten waren 79 (42,2 %) im Vorfeld an der Nase und/oder den NNH operiert, 39 von ihnen mehrmals und 2 Patienten sogar fünfmal. Sehr auffällig waren dabei die erheblichen Unterschiede der HNO-OP-Frequenz zwischen den drei größten teilnehmenden Zentren mit 30,4 %, 48,5 % bzw. 62,1 %. Den Grund für diese Differenzen sehen wir in der unterschiedlichen Behandlungsstrategie unterschiedlicher Ambulanzen und grundlegend in dem Mangel evaluierter Therapiekonzepte zur HNO-Behandlung der Rhinosinusitis bei CF-Kranken. Zum Vergleich berichten Koitschev et al. (Koitschev et al. 2006) aus Tübingen von einer OP-Häufigkeit von 22,2 % bei 123 vor allem pädiatrischer CF-Patienten. Mit dem Alter nimmt die OP-Frequenz signifikant zu. Es bestanden in unserem Kollektiv Unterschiede im mittleren Alter der eingeschlossenen und der operierten Patienten: im Zentrum 2 war das Alter und die OP-Frequenz deutlich niedriger als im Zentrum 1, aber die Unterschiede können nicht auf das Alter reduziert werden. Auch der vermehrte Einschluss von Patienten mit HNO-OP in den Ambulanzen als möglicher beeinflussender Faktor scheint nicht der Grund zu sein, da bei Gegenüberstellung der Ambulanzen 1 und 3 die OP-Frequenz sich um den Faktor 2,04 unterscheidet, während sich der Anteil rekrutierter Patienten bezogen auf die insgesamt betreute Patientenzahl um den Faktor 1,2 unterscheidet.

Am häufigsten führten, wie erwartet, nasale Polypen zur OP-Indikation. Andere HNO-assoziierte Symptome sollten uns aber bei Patienten mit CF-Verdacht wie auch bei bereits diagnostizierten Patienten ebenfalls interessieren.

### **CF und rhinosinuitische Beschwerden**

Wenn man CF-Patienten nicht direkt befragt, beklagen nur etwa 10 % der CF-Patienten über rhinosinuitische Beschwerden (King 1991). Für die Erfassung von HNO-Beschwerden ist der Sinonasal-Outcome-Test 20 (SNOT 20) verbreitet, auch zur Evaluation von konservativen und operativen Therapiemaßnahmen. Die „primär nasalen Symptome“ (PNS) Nasenatmungsbehinderung, Niesreiz, ständige nasale Sekretion, dickes schleimiges Nasensekret und Riechminderung (Baumann et al. 2008) beziehen sich auf die Symptome der im „European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps“ (EPOS)

benannten Kriterien der klinisch definierten Rhinosinusitis (Fokkens et al. 2007). Unsere Patienten wiesen hier im Mittel einen Punktwert von 17,93 auf (min. 0, max. 72), während das gesunde Vergleichskollektiv ohne Anzeichen einer chronischen Rhinosinusitis bei Baumann et al. nur auf 12,1 Punkte kam. Fast 19 % unserer CF-Patienten fallen in die von Baumann et al. definierten Beschwerdeguppen III und IV mit mittel- bis hochgradigen - bzw. hoch- und höchstgradigen Beschwerden. Der Gesamt-SNOT mit Einbeziehung der 20 Einzelpunkte bezieht sich deutlicher auf die Einschränkung der allgemeinen Lebensqualität. In unserem Gesamtkollektiv betrug dieser 14,9 Punkte. Er liegt damit nur gering höher als in dem gesunden Kollektiv von Baumann et al., das 12,6 Punkte erzielte. Allerdings wiesen 27,3 % (39/143) unserer Patienten am Tag der Rekrutierung einen SNOT mit über 20 Punkten auf und sechs Patienten (4,2 %) hatten SNOT-Gesamt-Werte über 40 und lagen somit im Bereich der Patienten „mit subjektiv bestehender“ und „subjektiv möglicherweise bestehender CRS“ bei Baumann, die im Mittel im Gesamt-SNOT 26,7 Punkte erzielten. Am niedrigsten fiel die Punktzahl für CF Patienten im Subscore „allgemeine Lebensqualität“ aus (11,7; 0 - 49). Die nur geringe Korrelation zwischen dem Alter der CF-Patienten und dem SNOT bestätigt, dass rhinosinuitische Beschwerden in allen Altersklassen vorhanden sind. Der Anstieg mit fortschreitendem Lebensalter kann mit der Progredienz der Grunderkrankung mit zunehmendem Alter im Zusammenhang stehen, welche die Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt. Mit zunehmendem Alter wird daher bei CF-Patienten immer häufiger die Indikation zu einer sinunasalen OP gestellt. Überraschend ist jedoch, dass operierte Patienten tendenziell etwas schlechtere SNOT-Werte aufweisen als die nicht operierten. Dabei korreliert der schlechtere SNOT bei operierten Patienten nur wenig mit der Anzahl der OP's ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,245$ ). Wir können aber nicht differenzieren, ob die Beschwerden präoperativ ausgeprägter waren. Jedenfalls haben die teils wiederholt durchgeführten Operationen bei CF-Patienten nicht zum Rückgang der HNO-Beschwerden auf das Niveau von Gesunden geführt. Auch bei Baumann waren die SNOT's der operierten Patienten zwar deutlich besser als präoperativ (vor OP 35,9 Punkte, drei Monate nach OP 16,4 und zwölf Monate nach OP 17,6 Punkte), allerdings immer noch höher als bei den gesunden Probanden (12,6).

Von den Beschwerden, die im SNOT abgefragt werden, wurde am häufigsten von unseren Patienten das CF-typische Symptom „Husten“ genannt, gleich danach folgte aber schon die „Nasenatmungsbehinderung“, eines der EPOS-Kriterien für die Rhinosinusitis.

Auf der Skala von 0 („keine Probleme“) bis 5 („schlimmer kann es nicht mehr werden“) hatten 25,1 % unserer mukoviszidosekranken Studienteilnehmer am Rekrutierungstag

mindestens „mittelgradige Probleme“ (Stufe 3). Von den EPOS-Kriterien folgten weiter „dickes, schleimiges Sekret“ bei 18,2 % der Patienten, „ständiges Naselaufen“ bei 13,9 % und „Sekretfluss in den Rachen“ bei 12,3 % sowie „Riechminderung“ bei 11,8 %. Diese Momentaufnahme am Rekrutierungstag zeigt, dass die nasale Obstruktion auch bei CF-Patienten eines der wegweisenden Leitsymptome der Rhinosinusitis ist, das häufig zum Aufsuchen eines HNO-Arztes führt. Auf der anderen Seite hatten Stern et al. (Stern et al. 1982) gezeigt, dass der Vorstellungsgrund von CF-Patienten beim HNO-Arzt zu 62 % eine nasale Obstruktion war, die bei 38 % zur Mundatmung führte. Bei 64 % der Patienten bestand eine Rhinorrhoe. In diesem Zusammenhang fanden Babinski et al. (Babinski und Trawinska-Bartnicka 2008) bei histologischer und klinischer Untersuchung von 126 jüngeren CF-Patienten, dass nur 7,1 % keine Zeichen einer Rhinosinusitis (RS) aufwiesen. Für die Diagnosestellung einer CRS nach EPOS-Kriterien ist es erforderlich, die Dauer der rhinosinuitischen Beschwerden im zurückliegenden Jahr zu erfassen. 127 Studienpatienten (68 %) litten zu mindestens intermittierend an einer verschlossenen Nase oder vermehrtem anterograden oder retrograden Sekretfluss (115 Pat., 61 %) sowie an „dickem, schleimig-zähen Sekret“ (87 Pat., 47 %). Weniger häufig trat das ebenfalls zur Diagnosestellung einer CRS führende Symptom von Riechstörungen auf, die bei 38 Patienten (24 %) bestanden, davon bei 20 Patienten über mehr als 6 Monate im Jahr. Bei Anwendung der EPOS-Kriterien zur Diagnosestellung einer RS nach klinischen Gesichtspunkten leidet somit in unserem Studienkollektiv von 187 CF-Patienten aller Altersklassen fast ein Drittel der Patienten (57 Pat., 31 %) an einer chronischen RS und ein weiteres Drittel (64 Pat., 34 %) unter einer akut bzw. intermittierenden RS. Demgegenüber klagen nur etwa 10 % der CF-Patienten ohne gezieltes Nachfragen bei Vorstellung in der Mukoviszidoseambulanz über rhinosinuitische Beschwerden (King 1991). Dabei sind die Auswirkungen nach Gliklich et al. (Gliklich und Metson 1995) bei Patienten mit CRS signifikant stärker, als durch vermeintlich schwerere Erkrankungen wie eine COPD, Herzinsuffizienz, oder Rückenbeschwerden) bezüglich der Kriterien Schmerzen („bodily pain“) und Beeinträchtigung der psychosozialen Funktion („social functioning“). Weil die Patienten bestimmte rhinosinuitische Beschwerden ihrer mit einer Erkrankung der Atemwege einhergehenden Grunderkrankung zuschreiben, empfinden sie die rhinosinuitischen Beschwerden gar nicht als zusätzliches Leid, obwohl sie die Kriterien einer chronischen RS erfüllen (Nishioka et al. 1995). Beachtenswert ist, dass Einschränkungen des Riech- und damit auch des Geschmackssinns den Ernährungszustand der Patienten negativ beeinflussen können und in deren Folge wegen „nicht schmeckendem Essen“ eine durch die Pankreasinsuffizienz



notwendig höhere Kalorienmenge von 150 % der Altersnorm nicht zugeführt wird. Dabei wurde nachgewiesen, dass ein reduzierter Ernährungszustand einen direkt negativen Einfluss auf die pulmonale Situation und das Überleben der Patienten hat (Steinkamp und Wiedemann 2002).

In Subgruppenanalysen fanden wir in unserer Studie für Erwachsene kaum einen Einfluss der CRS auf das Körpergewicht, bei Kindern aber einen leichten Trend eines Zusammenhangs: Kinder mit einer intermittierenden oder chronischen Rhinosinusitis waren gering leichter (mittlere Perzentile des KMI 37,45 und 39,72) als Kinder ohne RS (41,33). Der Unterschied war aber nicht signifikant.

Schaut man sich die zwei Symptome Riech- und Geschmacksstörung genauer an, ist das Bild noch etwas klarer: 14,2 % der Studienpatienten klagten über Riechstörung an mehr als 12 Wochen im Jahr, an Geschmackseinschränkung litten 4,3 % und an Appetitstörung 9,3 %. Patienten ohne Riechstörung hatten im Mittel einen Shwachman-Score von 65,34, während Patienten mit fast ständiger Riechstörung nur 59,25 Punkte erreichten. Eine ähnliche Korrelation bestand bezüglich der Geschmacksminderung mit 65,56 vs. 59,00 Punkten.

Weiterführende prospektive klinische Studien an einem größeren Patientengut zur Korrelation der Riech- und Schmeckeigenschaften, der Ernährung und der Lungenfunktion sind erforderlich.

## **6.2. Rhinosinusitis und Keimbesiedlung**

*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* werden hauptsächlich für die chronische Infektion der Atemwege und Nebenhöhlen verantwortlich gemacht, die mukoide Form von *P. aeruginosa* ist eine zentrale Ursache der lebensbegrenzenden Lungendestruktion (Henry et al. 1992, Burns et al. 2001, Pedersen 1992, Renders et al. 2001, Rosenfeld und Ramsey 1992, Saiman und Siegel 2003).

Bereits vor zwanzig Jahren schlussfolgerten die Autoren einer Studie im Lancet, dass signifikante Zusammenhänge zwischen der Nebenhöhlenerkrankung bei CF und der Lungenproblematik bestehen (Umetsu et al. 1990). Patienten mit nasalen Polypen waren häufiger mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert (Cimmino et al. 2003, Kingdom et al. 1996). Eine Untersuchung von Walter et al. 1997 (Walter et al. 1997) führte zu der Vermutung, dass die chronische Drainage mit *P. aeruginosa* in die neue Lunge nach Transplantation bei CF aus einem bakteriellen Reservoir in den NNH und/oder der Trachea stammt. Sie genotypisierten (RFLP) 74 Sputum- und BAL-Proben von 11 Patienten. Jeder Patient beherbergte den identischen *P. aeruginosa*-Stamm vor und nach OP in der primär

nicht besiedelten Transplantatlunge. Trotz einiger weiterer Publikationen mit gleichem Ergebnis blieb die Interaktion zwischen oberen und unteren Atemwegen oft übersehen und unterbewertet. Grund genug, um uns dem Thema näher zu widmen und im Rahmen der Untersuchungen zur chronischen Sinusitis auch den Keimstatus der Patienten näher zu betrachten.

In unserer Studiengruppe waren 64 Patienten (34,2 %) dauerbesiedelt mit *P. aeruginosa*, 85 (45,5 %) dauerbesiedelt mit *S. aureus*, drei Patienten (1,6 %) galten als *MRSA*-positiv und nur 14 (7,5 %) Patienten waren dauerbesiedelt mit *H. influenzae*. Bei 15 Patienten (8,0 %) wurde regelmäßig *Aspergillus fumigatus* und bei 10 (5,3 %) Patienten *Stenotrophomonas maltophilia* nachgewiesen. Nun interessierte uns weiter, welche Keime wir in den oberen Atemwegen finden. Es war uns wichtig, ein nichtinvasives Verfahren zu benutzen, welches den Patienten am wenigsten belastet und in der täglichen Routinebetreuung Einsatz finden kann. Eine operative Untersuchung oder die Punktion der Kieferhöhle, wie sie von der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie in ihrer S2-Leitlinie Rhinosinusitis weiter als Goldstandard eingestuft wird (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde 2011), schied wegen ihrer Invasivität aus und endoskopische Probeentnahmen durch HNO-Ärzte kamen nicht in Frage, weil CF-Patienten nicht häufiger als 1 x / Jahr beim HNO-Facharzt vorgestellt werden. Wir wählten als nichtinvasive Verfahren, die jederzeit in der CF-Ambulanz durchgeführt werden können, Schnaubpräparate, Nasenabstriche und die nasale Lavage und untersuchten dabei auch ihre Sensitivität zum Nachweis von Problemkeimen. Folgende Nachteile wiesen wir bei diesen Methoden nach: Patienten verfügen oft am Visitentag nicht über genügend zähes, abschnaubbares und somit untersuchungsfähiges Material. Nasenabstriche weisen die Beschränkungen auf, dass i.d.R. nur eingeschränkte Bereiche der Nasenschleimhaut im unteren und mittleren Nasengang erreicht werden und das Verletzungs- und Blutungsrisiko ist höher.

Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde 2011), verweist aber auf die unklare Wertigkeit der mikrobiologischen Diagnostik und lässt als Alternativen zur Kieferhöhlenpunktion die Kulturergebnisse von direkt intraoperativ oder endoskopisch gewonnenem Material gelten, während Abstriche „das am wenigsten geeignete Material“ darstellen.

Nur wenig anders sieht es die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) in ihrer aktuellen S3-Leitlinie. Sie hält Sinuspunktionen zum Keimnachweis im Praxisalltag für unrealistisch, die Ergebnisse der einfacher durchführbaren Nasenabstriche aber für unsicher (Deutsche Gesellschaft für

Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2008). Auch vermerkt sie die ablehnende Haltung verschiedenster bisheriger Leitlinien aus anderen Ländern zum Nasenabstrich zur „Keimbestimmung bei akuter oder chronischer Sinusitis“ und verweist auf eine schlechte Übereinstimmung von Nasenabstrichen mit den bei Sinuspunktion nachweisbaren Erregern.

Somit bevorzugten wir die nasale Lavage (NL) mit 2 x 10 ml steriler Kochsalzlösung, die für jede Nasenseite einzeln gewonnen wurden, in der Annahme, somit Keime und Sekret aus dem gesamten Nasenbereich zu gewinnen. Die NL setzt jedoch eine gewisse Kooperativität des Patienten und etwas Übung beim aktiven Verschluss des Gaumensegels voraus.

Die Menge an gefundenen Keimen gab unseren Überlegungen recht. So fanden wir bei den wenigen Schnaubpräparaten 11 verschiedene Keime, im Mittel waren dies 1,64 verschiedene Keime pro Präparat. Die Untersuchung der 124 Nasenabstriche brachte 28 verschiedene Keime hervor, differenziert wurden pro Abstrich 2,1 verschiedene Erreger. Sowohl die höchste Vielfalt an Keimen (32) als auch die meisten Keime pro Untersuchung (2,76) fanden wir in den 106 durchgeführten nasalen Lavagen. In einer Subgruppe von 53 Patienten wurden gleichzeitig Nasenabstriche und nasale Lavagen abgenommen und auf *P. aeruginosa* untersucht. Bei sieben Patienten waren beide Proben positiv, bei vier Patienten war nur die Lavage positiv und lediglich bei einem Patienten gelang ein *Pseudomonas*-Nachweis durch den Nasenabstrich ohne gleichzeitigen Nachweis in der nasalen Lavage. All diese Ergebnisse zusammen gefasst, zeigen eine leichte Überlegenheit des Keimnachweises durch die nasale Lavage. Endoskopisch gewonnenes Material aus den NNH mag exaktere Ergebnisse für die isolierte Besiedlung des punktierten Sinus bringen. Für das schnelle Screening im Alltag ist es aber unpraktikabel, vergleichsweise aufwändig in der Gewinnung und es werden nur die Keime in dem operativ untersuchten Sinus nachgewiesen.

Bei einer Vielzahl von Patienten waren die Keime aus den unteren Atemwegen (Sputum, Rachenabstrich) auch in den oberen Atemwegen nachweisbar. Häufig in beiden Kompartimenten gleichzeitig auftretend sind *S. aureus* (v.a. bei *MRSA*), *Stenotrophomonas maltophilia* und vergrünende Streptokokken. Etwas seltener, aber immer noch signifikant häufiger gemeinsam auftretend, findet man *H. influenzae*, koagulasenegative *Staphylokokken*, *Pneumokokken*, nichthämolisierende *Streptokokken* und *Neisserien*. Bonestroo et al. veröffentlichten kürzlich ähnliche Ergebnisse und ein häufigeres gemeinsames Vorkommen von *S. aureus* und *P. aeruginosa* (Bonestroo et al. 2010). Die Autoren diskutieren mit Blick auf andere aktuelle Publikationen, dass die

alleinige Erfassung der Problemkeimbesiedlung aus den unteren Atemwegen das Risiko einschließt, eine Besiedlung des Atemwegssystems und die Reservoirbildung zu übersehen. Bonestroo et al. kritisieren in diesem Zusammenhang, dass die Besiedlung der oberen Atemwege im Rahmen der aktuellen Leitlinien der CF-Gesellschaften nicht erfasst wird und eine gezielte Therapie nicht erfolgt.

Uns interessierte außerdem die Frage, welche Auswirkungen eine nasale Besiedlung mit den zwei relevantesten Keimen haben kann und ob Verwandtschaftsverhältnisse bestehen.

### **6.2.1. *Pseudomonas aeruginosa***

Die Überlegenheit des Nachweises von *P. aeruginosa* durch die nasale Lavage zeigte sich darin, dass im Falle von dauerbesiedelten Patienten bei 55,6 % der Keim nasal nachweisbar war, beim Nasenabstrich war dies nur bei 28,9 % gelungen und beim Schnaubpräparat gar nur bei 10 %. Der Anteil von dauerbesiedelten Patienten war bei den Schnaubpräparaten mit über 66 % am höchsten, der Unterschied der Wiederfindungsquote mag also in dem Abnahmeverfahren selber liegen. Diskussionswürdig ist hierbei vor allem auch der Unterschied im Keimnachweis zwischen den einzelnen Zentren. Obwohl eine standardisierte Anleitung zur nasalen Lavage herausgegeben wurde, waren die Unterschiede recht groß. Anzunehmen ist, dass die Quote in Jena mit 75 % (15/20) *P. aeruginosa*-Nachweis in der nasalen Lavage der dauerbesiedelten Patienten am höchsten war, weil durch die zwischenzeitlich evaluierten Erfahrungen in der Anleitung der Patienten die Durchführung optimiert werden konnte. Bei der geringen Anzahl von sieben dauerbesiedelten Patienten in einem anderen Studienzentrum wurde dahingegen der Keim nur einmal in der nasalen Lavage nachgewiesen. Neben diesem technisch- bzw. durchführungsbedingten Fehler kann es natürlich auch sein, dass die oberen Atemwege der Patienten sehr unterschiedlich besiedelt sind. So sind in dem Zentrum mit dem niedrigsten Nachweis die meisten Patienten nasal operiert bei geringerer Rate an dauerbesiedelten Patienten. Weiterführend wären hier standardisierte längerfristige Untersuchungen und Überprüfung der Durchführung bei multizentrischen Untersuchungen.

Betrachten wir nun die Gesamtzahl der Patienten und Untersuchungen: Bei 43,1 % der Patienten mit *P. aeruginosa*-Nachweis in den uAW fanden wir den Keim auch in den oAW. Die Chance, den Keim auch in der Nase nachzuweisen, war beachtliche 87,7mal höher als bei den Pat. ohne pulmonalen *P. aeruginosa*-Nachweis. Bei den dauerbesiedelten Patienten waren es 46 % mit gleichzeitigem Nachweis in den oAW. Anders betrachtet

kann man sagen, dass bei fast allen (96,6 %) Patienten mit Keimnachweis in den oberen Atemwegen *P. aeruginosa* auch in den unteren Atemwegen zu finden war. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Forschergruppen. Bonestroo et al. aus Utrecht zum Beispiel (Bonestroo et al. 2010) fanden *P. aeruginosa* in 34,4 % der Fälle (bei uns 35,3 %) in den uAW und bei 11,5 % (vs. bei uns 15,8 %) in den aus den oAW im Bereich der Ostien endoskopisch gewonnenen Proben. In Utrecht waren etwa 80 % der Patienten mit einer positiven *P. aeruginosa*-Kultur der uAW in den oAW negativ. Sie betonen, dass *P. aeruginosa*-positive Befunde in den oAW häufig einem Pseudomonasnachweis in den unteren Atemwegen vorausgehen. Bei 7 % ihrer Patienten mit negativer Kultur der uAW war die Kultur aus der Nase positiv für *P. aeruginosa*.

Auch Holzmann et al. aus Zürich fanden in einer Interventionsstudie an lungentransplantierten CF-Patienten mit Hilfe von operativ gewonnenen Nasennebenhöhlenaspiraten (n = 771) und BAL (n = 256) signifikante ( $p < 0,0001$ ) Korrelationen (sowohl der negativen als auch positiven Befunde) für beide Atemwegsetagen (Holzmann et al. 2004).

Von großem Interesse bezüglich möglicher absteigender Infekte war für uns der Verwandtschaftsgrad der einzelnen Paare (*P. aeruginosa*-Proben aus den unteren und oberen Atemwegen). Zur genotypologischen Bestimmung gelangten 24 dieser Paare (*P. aeruginosa* aus oberen und unteren AW). Fast 96 % davon waren genetisch identisch (23/24 Paare). Bei lungentransplantierten Patienten erfassten Walter et al. eine Neu-Kolonisierung aller primär *P. aeruginosa*-freien Transplantatlungen von 11 Patienten, welche vorher einen Problemkeim aufwiesen. 74 *P. aeruginosa*-Isolate wurden untersucht. Jeder der 11 Patienten beherbergte nach der Transplantation mindestens einen zu den vorher gewonnenen Proben identischen *P. aeruginosa*-Klon (Walter et al. 1997). Eine Forschergruppe aus Stanford veröffentlichte kürzlich die Ergebnisse einer großen retrospektiven Studie über 17 Jahre. 87 % (59/68) der insgesamt 87 einbezogenen CF-Patienten wiesen postoperativ in der BAL eine Kolonisierung der neuen Lungen mit *P. aeruginosa* auf. Der mediane Zeitraum zur Re-Kolonisierung betrug nur 19 Tage, die Bakterienkulturen beider Atemwegsetagen waren konkordant (Leung et al. 2008).

Wie in vielen anderen Studien (Stern et al. 2008, FitzSimmons 1993, Lee et al. 2003) zeigte sich auch in unserer Untersuchung eine signifikante Verschlechterung der Lungenfunktion, wenn der Patient mit *P. aeruginosa* dauerbesiedelt ist. Ob der Patient den Keim in den oAW trägt oder nicht, hatte laut unseren Ergebnissen dabei keine Auswirkungen.

Nach unseren Untersuchungen scheint sich eine *P. aeruginosa*-Besiedlung auf den ersten Blick nicht negativ auf die Lebensqualität bezüglich chronisch sinusitischer Symptome auszuwirken. Hinsichtlich der Gesamtpunktzahl sowie in den einzelnen Subscores des SNOT gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch spielte es keine Rolle, ob bei den als dauerbesiedelt geltenden Patienten der Keim auch in der Nase nachweisbar war oder nicht. Auf die Nachfrage nach Problemen im vergangenen Jahr zeigten sich ebenfalls kaum signifikante Unterschiede. Wie schon beim SNOT-Subscore 'primäre nasale Symptome', fällt auf, dass die besiedelten Patienten bei manchen Items besser abschnitten als die nicht besiedelten Patienten. Dies könnte durch die höhere Antibiotika-Rate bei den besiedelten Patienten bedingt sein. Neben oralen Antibiotika wurden auch inhalative Antibiotika signifikant häufiger gegeben, was eine generelle Keimreduktion und damit weniger nasale Symptome hervorruft. Ggf. hat hier auch Zithromax (Azithromycin) als Dauertherapie bei *P. aeruginosa*-Besiedlung einen Einfluss. Das Antibiotikum vermindert direkt die Produktion von IL8 in kultivierten nasalen Epithelzellen (Suzuki et al. 1997). Ein Artikel zeigt, dass bei Patienten mit einer Makroliddauertherapie hohe IL8-Werte in der NL deutlich reduziert wurden und die Therapie bei Patienten mit primär erhöhtem IL8 einen positiven Effekt auf die Größe von nasale Polypen und die CRS hatte (Yamada et al. 2000).

Bei unseren zwei besiedelten Gruppen waren, wenn auch nicht signifikant, ständiges Naselaufen, Sekretfluss in den Rachen und dickes schleimiges Nasensekret in der nasal *P. aeruginosa*-positiven Gruppe am Untersuchungstag häufiger, was den „postnasal drip“ begünstigt.

Wendet man die EPOS-Kriterien an, lässt sich sagen, dass dauerbesiedelte Patienten nicht häufiger unter einer chronischen Sinusitis leiden; ein nasaler Nachweis von *P. aeruginosa* ist bei Patienten mit chronischer Sinusitis nicht häufiger als bei Patienten ohne chronische Sinusitis. Dauerbesiedelte Patienten sind etwas häufiger nasal operiert und Patienten mit nasalen *P. aeruginosa*-Nachweis wiederum etwas häufiger operiert als besiedelte Patienten ohne nasalen Nachweis; die Unterschiede sind allerdings nicht signifikant.

Die Dauerbesiedlung wirkt sich bekanntermaßen negativ auf die Lungenfunktionsparameter und die Entwicklung der Patienten aus (niedrigerer Körpermassenindex bzw. BMI, niedrigere Shwachman-Scores). Auch in unserem Studienkollektiv waren diese Unterschiede signifikant. Nicht signifikant unterschieden haben sich die Werte der besiedelten Patienten mit nasalem *P. aeruginosa*-Nachweis von den besiedelten Patienten ohne nasalem Nachweis.

### 6.2.2. *Staphylococcus aureus*

Wie schon bei *P. aeruginosa* fand sich auch bei mit *S. aureus*-dauerbesiedelten Patienten dieser Keim häufiger im oberen Atemtrakt. Zwischen den unterschiedlichen Abnahmemethoden für die oAW gab es aber keine so großen Unterschiede wie bei *P. aeruginosa*. Im Schnaubpräparat fand man bei 25 % der dauerbesiedelten Patienten den Keim wieder, häufiger aber im Nasenabstrich und der nasalen Lavage (52,0 % und 52,7 %). Auffällig ist, dass im Fall der nasalen Lavage die Wiederfindungsquote von *S. aureus* (52,7 %) der von *P. aeruginosa* ähnlich ist (55,6 %), während sich beim Abstrich die Quoten deutlich unterscheiden. Dies könnte ebenfalls Ausdruck einer höheren Wertigkeit der nasalen Lavage sein.

Bei knapp einem Viertel der Patienten war *S. aureus* in beiden Kompartimenten nachweisbar. Während im Falle eines *P. aeruginosa*-Nachweises in den oAW fast immer (96,6 %) der Keim auch in den uAW zu finden war, betrug der Anteil bei *S. aureus* nur 76,4 %. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Während in den ersten Lebensjahren das Erregerbild pulmonaler Infektionen noch sehr bunt ist, dominiert bereits ab dem 5. Lebensjahr die Besiedlung mit *P. aeruginosa* (Pedersen 1992). Diese Altersgruppe überwiegt in unserer Studie; nur 15,3 % der Studienteilnehmer waren jünger als 6 Jahre. Einerseits sind viele Menschen Träger von *S. aureus* und die Nase ist häufiger erstkontaminiert mit *S. aureus*, vor allem durch den Kontakt mit den Händen. Diese Kontamination könnte das Ergebnis beeinflusst haben, da wir *S. aureus* bei 30,2 % der Patienten in den oAW fanden, während *P. aeruginosa* nur bei 15,9% der Patienten nasal zu finden war. Die Gruppen mit pulmonalem Nachweis dagegen waren fast gleich groß (35,2 % und 35,7 %). Durch bessere antibiotische Behandlungsmöglichkeiten wird *S. aureus* schneller eradiziert als *P. aeruginosa* und vor allem mukoide *P. aeruginosa*-Kolonien sind pulmonal selbst durch sehr aggressive Antibiotikatherapie nur schwer zu eliminieren. Weiterhin inhibieren die Pseudomonaden das Wachstum anderer Bakterien, so z. B. durch die Synthese von Pyocyanin (Machan et al. 1991).

Die *S. aureus*-Paare aus beiden Kompartimenten waren zum großen Teil (86 %) auch hier genetisch identisch, bei *P. aeruginosa* war diese Rate aber höher (95,8 %).

Auf die generelle CF-Krankheitsausprägung scheint eine *S. aureus*-Besiedlung keinen so starken Einfluss zu haben wie *P. aeruginosa*. Es kam in dem Kollektiv der mit *S. aureus*-dauerbesiedelten Patienten zu keiner Verschlechterung der Lungenfunktion. Interessanterweise ist der Shwachman-Score bei dauerbesiedelten Patienten mit nasalem *S. aureus*-Nachweis sogar signifikant höher, als bei den beiden Gruppen ohne nasalen *S. aureus*-Nachweis (nicht dauerbesiedelt und dauerbesiedelt ohne nasalen *S. aureus*-

Nachweis). Der Körpermassenindex (unter 18 Jahre) war bei der Gruppe der nicht dauerbesiedelten Gruppe am niedrigsten und am höchsten in der dauerbesiedelten Gruppe mit nasalem *S. aureus*, ähnlich auch beim BMI, wo Gruppe 3 signifikant höhere BMI aufwies. Auffällig ist, dass die dauerbesiedelten Gruppen und Patienten mit nasalem *S. aureus* etwas weniger häufig Antibiotika erhielten.

Unter Berücksichtigung der EPOS-Kriterien findet man unter mit *S. aureus*-dauerbesiedelten Patienten nicht häufiger solche, die unter einer chronischen Sinusitis leiden, allerdings signifikant häufiger nasal operierte Patienten. In der Gruppe der dauerbesiedelten und nasal positiven Patienten ist mit 68,2 % der Anteil der operierten Patienten fast doppelt so hoch als in den anderen Gruppen. In dieser Gruppe waren im letzten Jahr vor der Erhebung auch 'Schmerzen im Bereich der Nasennebenhöhlen' signifikant häufiger. Beide dauerbesiedelten Gruppen wiesen schlechtere SNOT-Werte als die nicht dauerbesiedelte Gruppe auf, ansonsten waren aber bei der Auswertung der einzelnen Items keine klaren Unterschiede zwischen nasal besiedelten und nasal freien Patienten erkennbar, die Häufigkeiten von HNO-Problemen zwischen den Gruppen ist recht uneinheitlich.

### **6.2.3. Gleichzeitiger Nachweis von *S. aureus* und *P. aeruginosa***

Die Hemmung des Wachstums von *S. aureus* durch *P. aeruginosa* ist in vitro mehrfach gezeigt worden (Hoffman et al. 2006, Machan et al. 1991). In unserem Patientengut sehen wir Anzeichen für diese Hemmung auch in vivo. Die mit *P. aeruginosa*-dauerbesiedelten Patienten waren signifikant seltener mit *S. aureus*-dauerbesiedelt und hatten signifikant seltener einen positiven *S. aureus*-Nachweis in den oberen oder unteren Atemwegen. Die Chance, *S. aureus*-positiv in den uAW zu sein, ist bei nicht mit *P. aeruginosa*-dauerbesiedelten Patienten 3,8mal höher (Odds ratio 3,796).

Diese signifikanten Unterschiede zeigen sich auch bei dem aktuellen Nachweis in den oberen und vor allem in den unteren Atemwegen. Bei Nachweis von *P. aeruginosa* in den unteren Atemwegen fand sich nur bei 16,9 % der Patienten gleichzeitig *S. aureus*, versus 45,3 % der Patienten mit fehlendem *P. aeruginosa*-Nachweis.



## **7. Schlussfolgerungen**

Während nur etwa zehn Prozent der CF-Patienten ungefragt über rhinosinuitische Beschwerden klagten, konnten wir mit der vorliegenden Studie eine wesentlich höhere Prävalenz nachweisen: Unter Beachtung der aktuellen europäischen Konsensusrichtlinien zur Diagnostik der chronischen Rhinosinusitis leiden 31 % der CF-Patienten an einer chronischen Rhinosinusitis, an intermittierenden HNO-Beschwerden weitere 34 %. Da bei Mukoviszidose die oberen Atemwege und die Nasennebenhöhlen regelhaft beteiligt sind und die Betroffenen durch ein modernes Behandlungsregime heute deutlich älter werden, gewinnt die Einschränkung des Allgemeinbefindens durch die chronische Rhinosinusitis zunehmend an Bedeutung. Dazu kommt, dass wir mit den zu 96 % genotypisch identischen *P. aeruginosa*-Stämmen und zu 84 % identischen *S. aureus*-Isolaten die enge Interaktion der oberen mit den unteren Atemwegen nachgewiesen haben. Die NNH sind demnach ein Reservoir der pathogenen Keime und sie können ein Fokus der Erstbesiedlung der CF-Patienten mit Problemkeimen sein. Diese wichtige Frage muss durch weitere, momentan auch in unserer Arbeitsgruppe laufende Longitudinalstudien objektiviert werden.

Eine regelmäßige Kontrolle der Besiedlung der oberen Atemwege im Rahmen von Routineuntersuchungen wäre damit bei CF-Patienten, die noch keine Dauerbesiedlung mit *P. aeruginosa* aufweisen, sinnvoll und anzuraten. Wir identifizierten die nasale Lavage im Rahmen unserer Querschnittsstudie als nichtinvasive Untersuchungsmethode, die im Routinebetrieb ab dem Schulalter sehr gut zum Screening der oberen Atemwege geeignet ist. Der tiefe Nasenabstrich, den wir für jüngere Patienten mit nicht möglicher Durchführung der nasalen Lavage empfehlen, weist in unseren Untersuchungen eine geringere Sensitivität auf.

Für die operative und konservative Therapie der CRS fehlen evaluierte Konsensusrichtlinien, wie die im Rahmen der Studie nachgewiesenen erheblichen Unterschiede in der Behandlung zeigen. Die hohe Rezidivrate nach operativen Eingriffen muss Anlass sein, konservative und nicht invasive Therapiemaßnahmen weiter zu erforschen und in ihrer Wirkung zu evaluieren. Einige vielversprechende Ansätze, verschiedene Medikamente mit Hilfe von neuen Verneblern in den Nasennebenhöhlen zu deponieren, erfolgen. Die regelmäßige Reinigung der oAW mit Hilfe von Nasenduschen könnte ebenfalls zu einer Linderung der Beschwerdesymptomatik führen.

Zusammenfassend zeigen Ergebnisse dieser Studie die enge Interaktion des gesamten Atemwegssystems auf. Daher müssen interdisziplinäre Konzepte zur Grundlagenforschung und Optimierung von Diagnostik und Therapie erarbeitet werden, um mit der gleichzeitigen Behandlung beider Atemwegsetagen eine Beschwerdeminderung und Prognoseverbesserung der Mukoviszidosepatienten zu erreichen.

## **8. Literaturverzeichnis**

- Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Souza DW, Paul S, Mulligan RC, Smith AE, Welsh MJ. 1991. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science*, 253 (5016):202-205.
- Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. 2008. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 72 (5):619-624.
- Bauernfeind A, Horl G, Przyklenk B. 1988. Microbiologic and therapeutic aspects of *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 143:99-102.
- Baumann I, Plinkert PK, De Maddalena H. 2008. [Development of a grading scale for the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV)]. *Hno*, 56 (8):784-788.
- Baumann I, Blumenstock G, DeMaddalena H, Piccirillo JF, Plinkert PK. 2007. [Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version]. *Hno*, 55 (1):42-47.
- Bonestroo HJ, de Winter-de Groot KM, van der Ent CK, Arets HG. 2010. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways. *J Cyst Fibros*, 9 (2):130-134.
- Boucher RC. 2007. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med*, 261 (1):5-16.
- Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, Hiatt P, McCoy K, Castile R, Smith AL, Ramsey BW. 2001. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis*, 183 (3):444-452.
- Cepero R, Smith RJ, Catlin FI, Bressler KL, Furuta GT, Shandera KC. 1987. Cystic fibrosis--an otolaryngologic perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 97 (4):356-360.
- Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V, Raia V. 2003. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 28 (2):125-132.
- Coste A, Gilain L, Roger G, Sebbagh G, Lenoir G, Manach Y, Peynegre R. 1995. Endoscopic and CT-scan evaluation of rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Rhinology*, 33 (3):152-156.
- Davis PB, Drumm M, Konstan MW. 1996. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 154 (5):1229-1256.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) D. 2008. DEGAM – Leitlinie Nr. 10: Rhinosinusitis AWMF online ([www.afwm.org](http://www.afwm.org))
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde K-uH-CeV. 2011. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: Rhinosinusitis AWMF online.

- Doring G, Hoiby N. 2004. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*, 3 (2):67-91.
- Doring G, Jansen S, Noll H, Grupp H, Frank F, Botzenhart K, Magdorf K, Wahn U. 1996. Distribution and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* in a hospital ward. *Pediatr Pulmonol*, 21 (2):90-100.
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. 2002. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 34 (2):91-100.
- FitzSimmons SC. 1993. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr*, 122 (1):1-9.
- Fokkens W, Lund V, Mullol J. 2007. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 45 (2):97-101.
- Gallati S. 2003. Genetics of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 24 (6):629-638.
- Gliklich RE, Metson R. 1995. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113 (1):104-109.
- Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. 2000. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol*, 30 (6):481-489.
- Harmsen D, Claus H, Witte W, Rothganger J, Turnwald D, Vogel U. 2003. Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for spa repeat determination and database management. *J Clin Microbiol*, 41 (12):5442-5448.
- Hendricks KJ, Burd TA, Anglen JO, Simpson AW, Christensen GD, Gainor BJ. 2001. Synergy between *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in a rat model of complex orthopaedic wounds. *J Bone Joint Surg Am*, 83-A (6):855-861.
- Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikstrom AC, Stierna P, Hjelte L. 2002. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest*, 121 (1):40-47.
- Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. 1992. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 12 (3):158-161.
- Hoffman LR, Deziel E, D'Argenio DA, Lepine F, Emerson J, McNamara S, Gibson RL, Ramsey BW, Miller SI. 2006. Selection for *Staphylococcus aureus* small-colony variants due to growth in the presence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (52):19890-19895.
- Hogardt M, Häußler S, Balke B, Kahl BC, Schmoldt S, Leitritz L, Jäger G, Kappler M, Suerbaum S, Heesemann J. 2006. Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) 24. Urban & Fischer in Elsevier.

- Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, Laube I, Russi EW, Simmen D, Weder W, Boehler A. 2004. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. *Transplantation*, 77 (1):134-136.
- Human Genetics Programme CDaHP, World Health Organization. 2011. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS: Genoa, Italy, 19 June 2002. <http://www.who.int/genomics/publications/en/>.
- Imundo L, Barasch J, Prince A, Al-Awqati Q. 1995. Cystic fibrosis epithelial cells have a receptor for pathogenic bacteria on their apical surface. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92 (7):3019-3023.
- Kahl B, Herrmann M, Everding AS, Koch HG, Becker K, Harms E, Proctor RA, Peters G. 1998. Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis*, 177 (4):1023-1029.
- Kahl BC, Mellmann A, Deiwick S, Peters G, Harmsen D. 2005. Variation of the polymorphic region X of the protein A gene during persistent airway infection of cystic fibrosis patients reflects two independent mechanisms of genetic change in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*, 43 (1):502-505.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. 2005. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*, 4 (1):7-26.
- Kiefer J, Hirche TO. 2009. Bedeutung von *Pseudomonas aeruginosa* bei CF. In: Hirche TO, Wagner TOF, Hrsg. Update Mukoviszidose Band 2: Pulmonale Infektionen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 14-17.
- King VV. 1991. Upper respiratory disease, sinusitis, and polyposis. *Clin Rev Allergy*, 9 (1-2):143-157.
- Kingdom TT, Lee KC, FitzSimmons SC, Cropp GJ. 1996. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 122 (11):1209-1213.
- Koitschev A, Wolff A, Koitschev C, Preyer S, Ziebach R, Stern M. 2006. [Routine otorhinolaryngological examination in patients with cystic fibrosis]. *Hno*, 54 (5):361-364, 366, 368.
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, al. e. 2001. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 8 (149):807-818.
- Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. 2003. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*, 2 (1):29-34.
- Leung MK, Rachakonda L, Weill D, Hwang PH. 2008. Effects of sinus surgery on lung transplantation outcomes in cystic fibrosis. *Am J Rhinol*, 22 (2):192-196.
- Levine MI, Green RL, Rodnan J. 1987. Sweat sodium levels in adults with nasal polyps. *Ann Allergy*, 58 (5):377-378.

- Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, Collins J, Rock MJ, Splaingard ML. 2005. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Jama*, 293 (5):581-588.
- Machan ZA, Pitt TL, White W, Watson D, Taylor GW, Cole PJ, Wilson R. 1991. Interaction between *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*: description of an anti-staphylococcal substance. *J Med Microbiol*, 34 (4):213-217.
- Mainz J, Hammer U, Rokahr C, Hubler A, Zintl F, Ballmann M. 2006. Cystic fibrosis in 65- and 67-year-old siblings. Clinical feature and nasal potential difference measurement in patients with genotypes F508del and 2789+5G-->A. *Respiration*, 73 (5):698-704.
- Mainz JG, Schiller I, Ritschel C, Mentzel HJ, Riethmuller J, Koitschev A, Schneider G, Beck JF, Wiedemann B. 2011. Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. *Auris Nasus Larynx*, 38 (2):220-227.
- Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Kading M, Schiller I, Mayr S, Schneider G, Wiedemann B, Wiehlmann L, Cramer N, Pfister W, Kahl BC, Beck JF, Tummeler B. 2009. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*, 64 (6):535-540.
- Mak GK, Henig NR. 2001. Sinus disease in cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 21 (1):51-63.
- Matsui H, Wagner VE, Hill DB, Schwab UE, Rogers TD, Button B, Taylor RM, 2nd, Superfine R, Rubinstein M, Iglewski BH, Boucher RC. 2006. A physical linkage between cystic fibrosis airway surface dehydration and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (48):18131-18136.
- Mitchell G, Seguin DL, Asselin AE, Deziel E, Cantin AM, Frost EH, Michaud S, Malouin F. 2010. *Staphylococcus aureus* sigma B-dependent emergence of small-colony variants and biofilm production following exposure to *Pseudomonas aeruginosa* 4-hydroxy-2-heptylquinoline-N-oxide. *BMC Microbiol*, 10:33.
- Naehrlich L. 2007. [Sweat testing practices in German cystic fibrosis centres]. *Klin Padiatr*, 219 (2):70-73.
- Nishioka GJ, Barbero GJ, Konig P, Parsons DS, Cook PR, Davis WE. 1995. Symptom outcome after functional endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113 (4):440-445.
- Olesen H, Zolin A, Viviani L, Kerem E. 2010. ECFS Patient Registry Report on 2007 data Brest, France: European Cystic Fibrosis Society.
- Pedersen SS. 1992. Lung infection with alginate-producing, mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *APMIS Suppl*, 28:1-79.
- Pier GB, Grout M, Zaidi TS. 1997. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94 (22):12088-12093.

- Prober CG. 1991. The impact of respiratory viral infections in patients with cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy*, 9 (1-2):87-102.
- Ramsey B, Richardson MA. 1992. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*, 90 (3 Pt 2):547-552.
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, Griesse M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn JS. 2011. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*, 365 (18):1663-1672.
- Ratjen F, Döring G. 2003. Cystic fibrosis. *Lancet*, 361 (9358):681-689.
- Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH. 2001. *Cystische Fibrose*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Renders N, Verbrugh H, Van Belkum A. 2001. Dynamics of bacterial colonisation in the respiratory tract of patients with cystic fibrosis. *Infect Genet Evol*, 1 (1):29-39.
- Rosenfeld M, Ramsey B. 1992. Evolution of airway microbiology in the infant with cystic fibrosis: role of nonpseudomonal and pseudomonal pathogens. *Semin Respir Infect*, 7 (3):158-167.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. 1998. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*, 132 (4):589-595.
- Rowe-Jones JM, Mackay IS. 1996. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope*, 106 (12 Pt 1):1540-1544.
- Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Wagener JS, Ramsey BW. 2009. Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 154 (2):183-188.
- Saiman L, Siegel J. 2003. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: Microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Am J Infect Control*, 31 (3 Suppl):S1-62.
- Schröter C, Griesse M. 2007. Lungentransplantation bei Mukoviszidose. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*, 33 (5):210-218.
- Sens B, Stern M, Hrsg. 2011. *Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2010*. Hippocampus Verlag.
- Shibl AM, Al-Sowaygh IA. 1980. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* slime production by staphylococcal extracellular product. *J Clin Microbiol*, 11 (2):123-126.
- Shwachman H, Kulczycki LL. 1958. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*, 96 (1):6-15.
- Steinkamp G, Wiedemann B. 2002. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*, 57 (7):596-601.

- Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P. 2008. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995 2006. *Eur Respir J*, 31 (1):29-35.
- Stern M, Sens B, Wiedemann B, Busse O, Wenzlaff P. 2002. Qualitätssicherung Mukoviszidose. Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2002. Bonn, Hannover: Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen, Einrichtung der ÄK Niedersachsen und Mukoviszidose e.V.
- Stern M, Sens B, Wiedemann B, Busse O, Damm G, Wenzlaff P, Hrsg. 2007. Qualitätssicherung Mukoviszidose : Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2005. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG.
- Stern M, Sens B, Wiedemann B, Busse O, Damm G, Wenzlaff P, Hrsg. 2009. Qualitätssicherung Mukoviszidose : Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2008. Bad Honnef: Hippocampus Verlag.
- Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. 1982. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Dis Child*, 136 (12):1067-1070.
- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G. 2003. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*, 37 Suppl 3:S225-264.
- Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, Hamrick M, Cohn JA, Rossier BC, Boucher RC. 1995. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science*, 269 (5225):847-850.
- Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Furukawa M, Oshima T, Takasaka T. 1997. Inhibitory effect of macrolides on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. *Laryngoscope*, 107 (12 Pt 1):1661-1666.
- Trivier D, Houdret N, Courcol RJ, Lamblin G, Roussel P, Davril M. 1997. The binding of surface proteins from *Staphylococcus aureus* to human bronchial mucins. *Eur Respir J*, 10 (4):804-810.
- Tümmler B, Lindemann H. 2004. Genetik, Molekularbiologie und allgemeine Pathophysiologie. In: Lindemann H, Tümmler B, Dockter G, Hrsg. Mukoviszidose - Zystische Fibrose. Stuttgart New York: Thieme, 3 - 13.
- Ulrich M, Herbert S, Berger J, Bellon G, Louis D, Munker G, Doring G. 1998. Localization of *Staphylococcus aureus* in infected airways of patients with cystic fibrosis and in a cell culture model of *S. aureus* adherence. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 19 (1):83-91.
- Umetsu DT, Moss RB, King VV, Lewiston NJ. 1990. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis: relation to pulmonary exacerbation. *Lancet*, 335 (8697):1077-1078.
- Voynow JA, Fischer BM, Zheng S. 2008. Proteases and cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*, 40 (6-7):1238-1245.

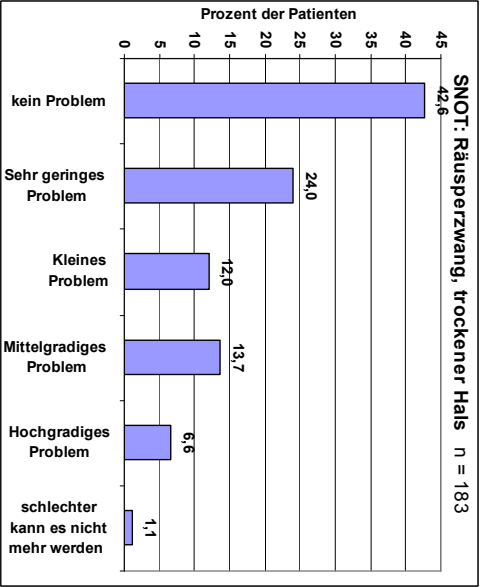
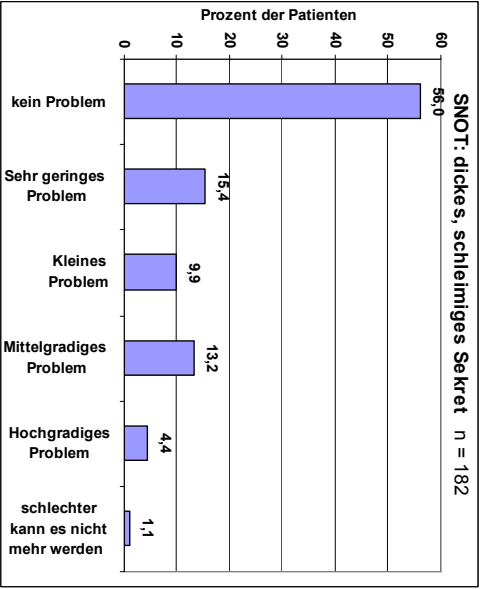
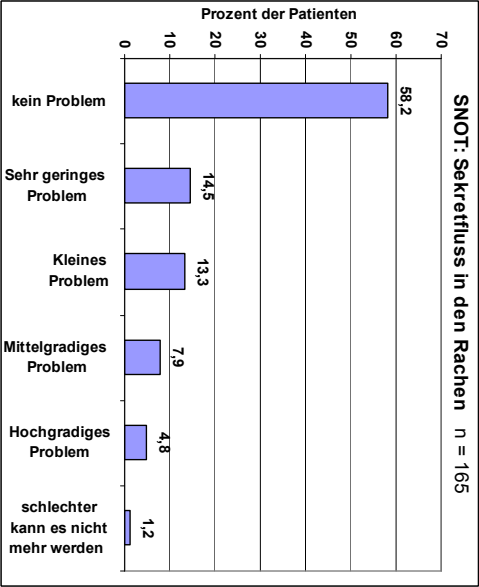
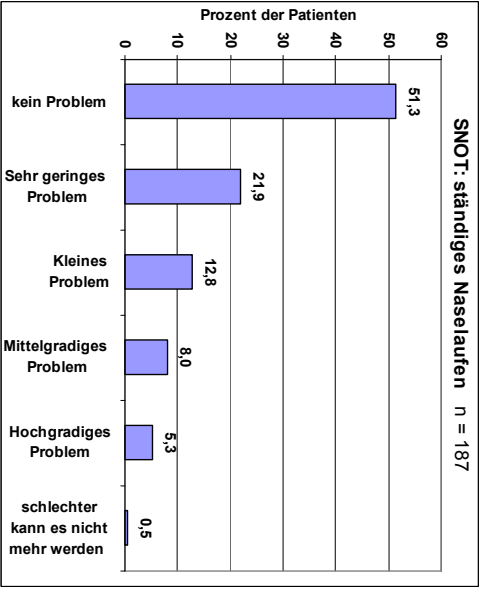
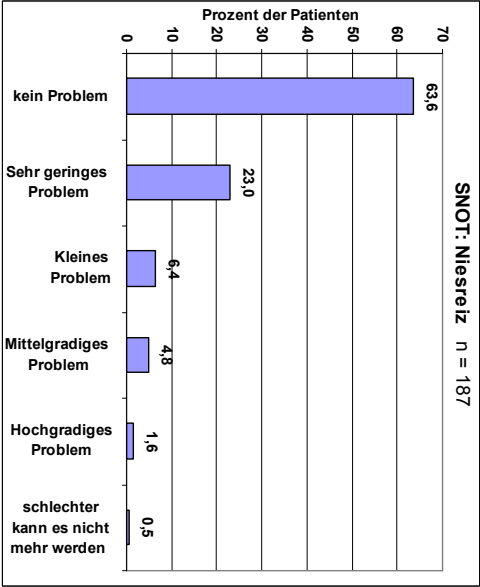
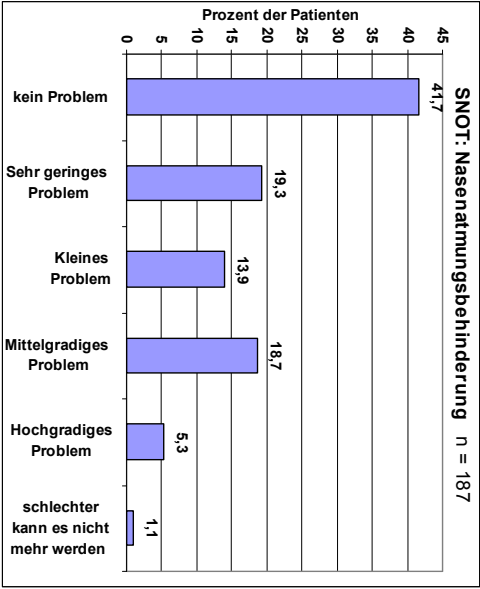


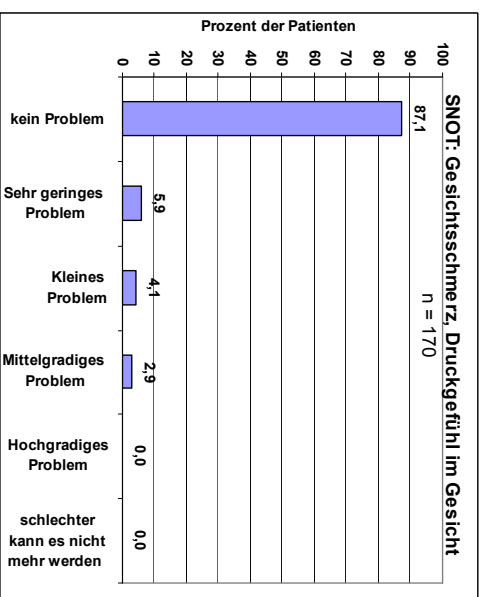
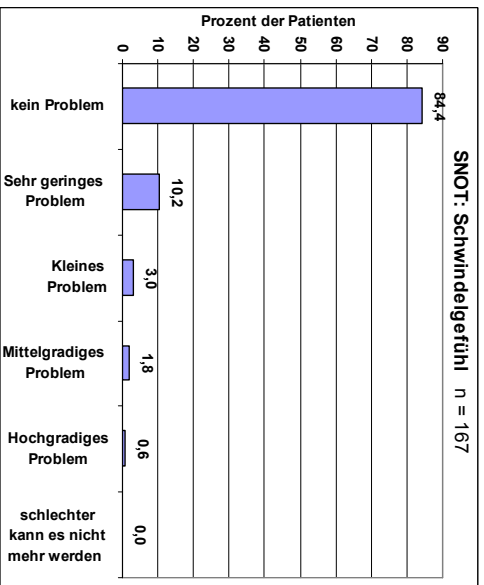
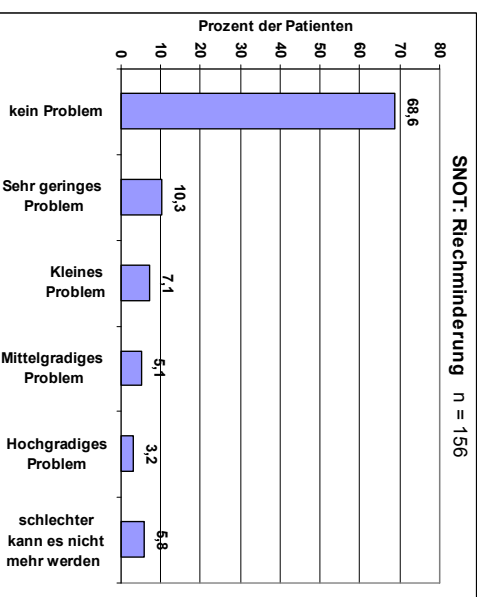
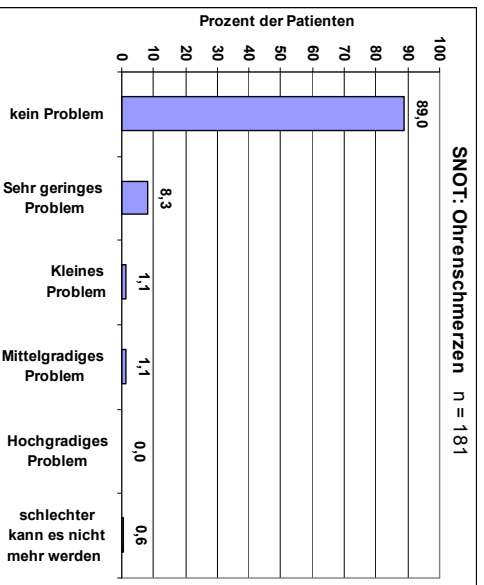
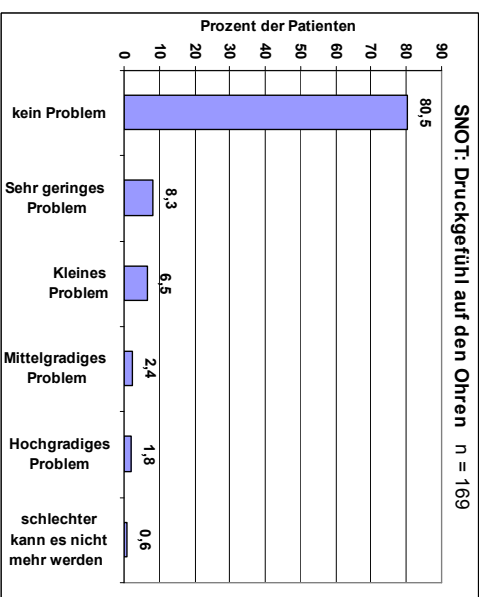
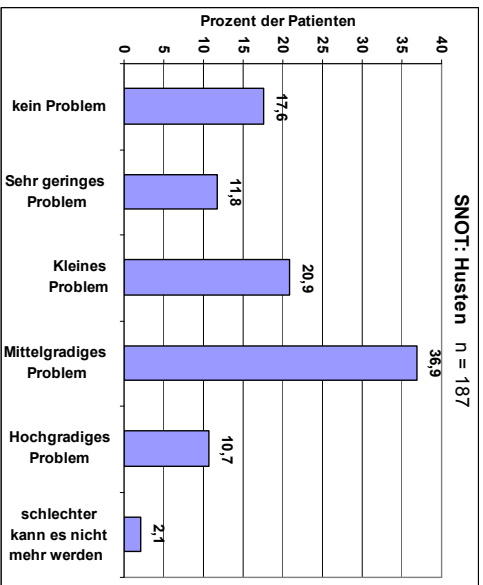
- Walter S, Gudowius P, Bosshammer J, Romling U, Weissbrodt H, Schurmann W, von der Hardt H, Tummeler B. 1997. Epidemiology of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in the airways of lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Thorax*, 52 (4):318-321.
- Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. 2005. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*, 5 (12):751-762.
- Wiedemann B, Von der Hardt H. 2002. Epidemiologie der mikrobiellen Lungeninfektion bei Mukoviszidose-Patienten und therapeutische Konsequenzen. In: Mukoviszidose eV, Hrsg. Lungeninfektionen bei Mukoviszidose: Therapie und Prävention. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Wiehlmann L, Wagner G, Cramer N, Siebert B, Gudowius P, Morales G, Kohler T, van Delden C, Weinl C, Slickers P, Tummeler B. 2007. Population structure of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104 (19):8101-8106.
- Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, Schwab U, Cekici A, Meyer KC, Birrer P, Bellon G, Berger J, Weiss T, Botzenhart K, Yankaskas JR, Randell S, Boucher RC, Döring G. 2002. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest*, 109 (3):317-325.
- Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. 2000. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol*, 14 (3):143-148.

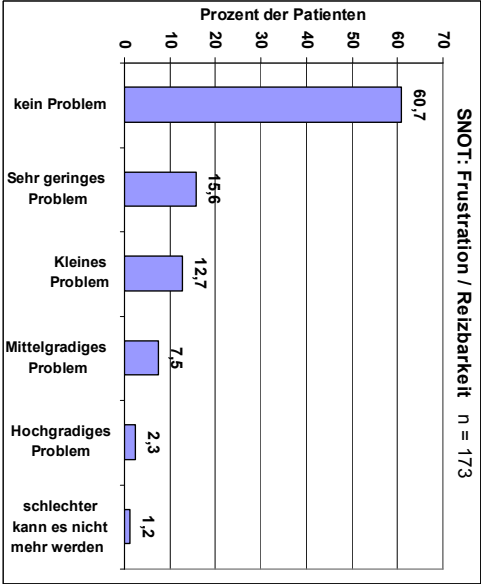
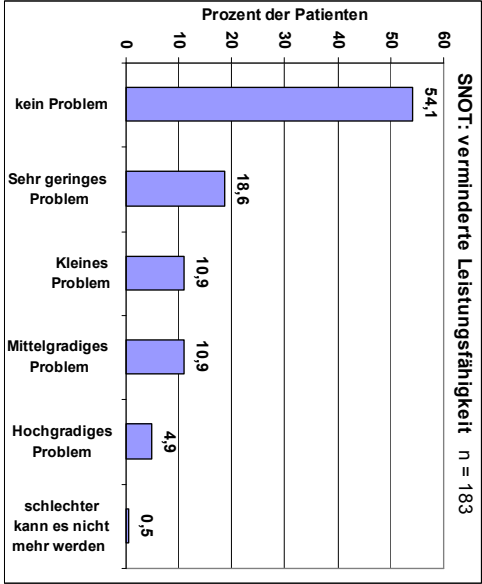
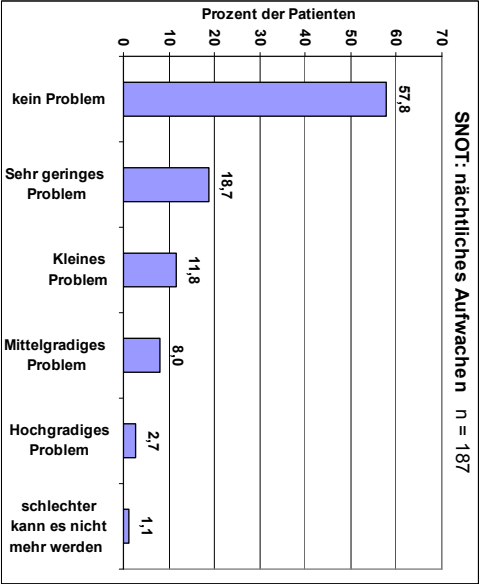
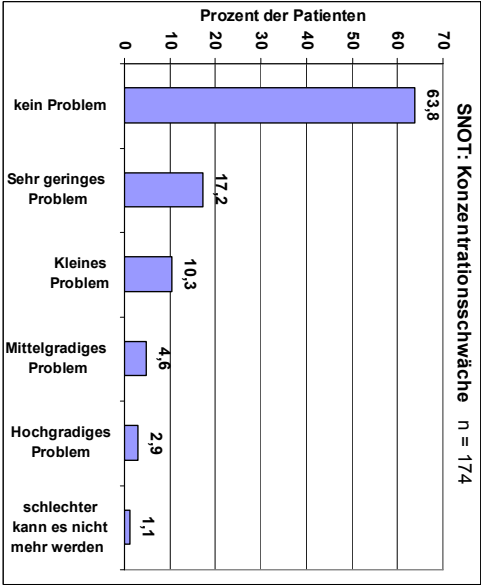
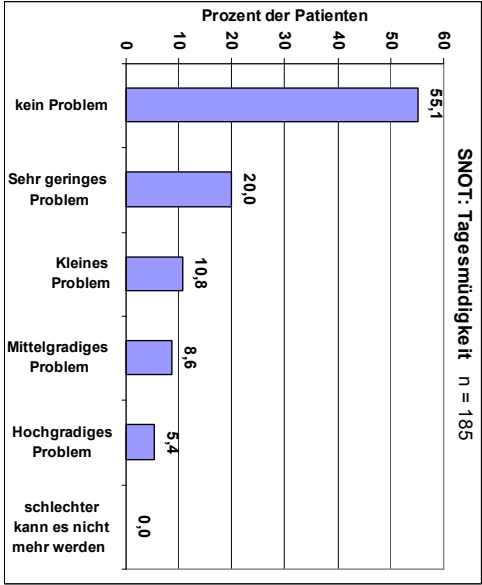
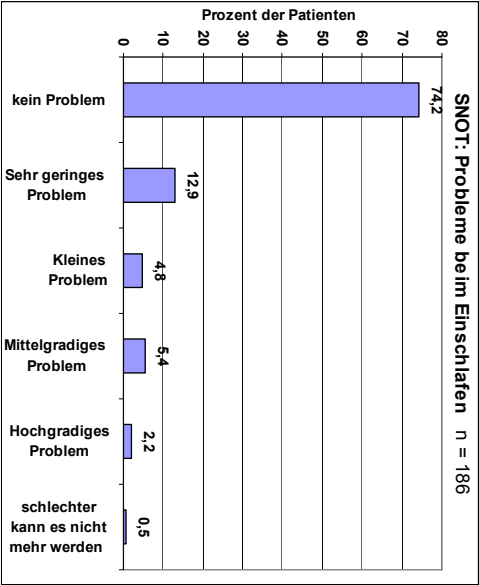
9. Anhang

Einzelpunkte des SNOT-20 GAV

Nachfolgend die grafische Darstellung der mit dem SNOT-20 GAV erfasste Beschwerden am Tag der Untersuchung (y-Achse adaptiert an die Stärke der jeweiligen Beschwerden).







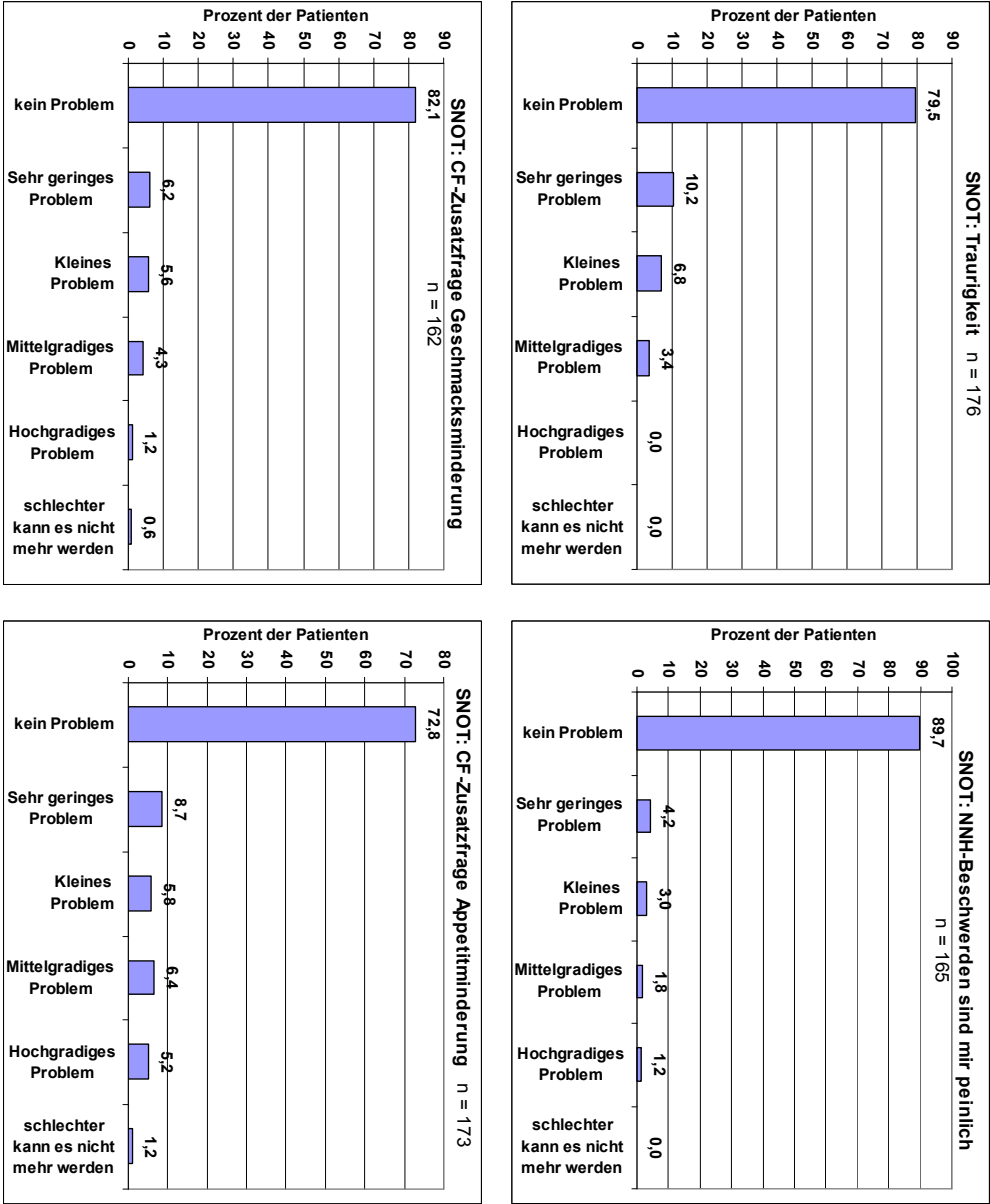
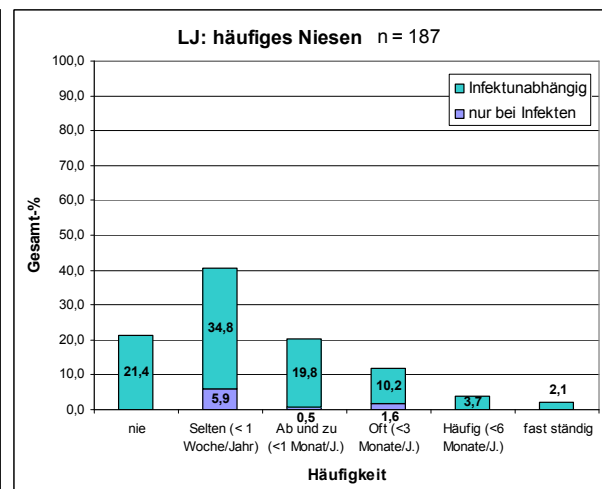
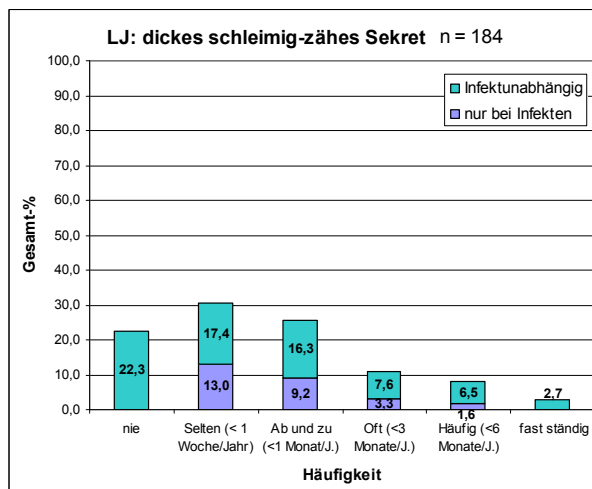
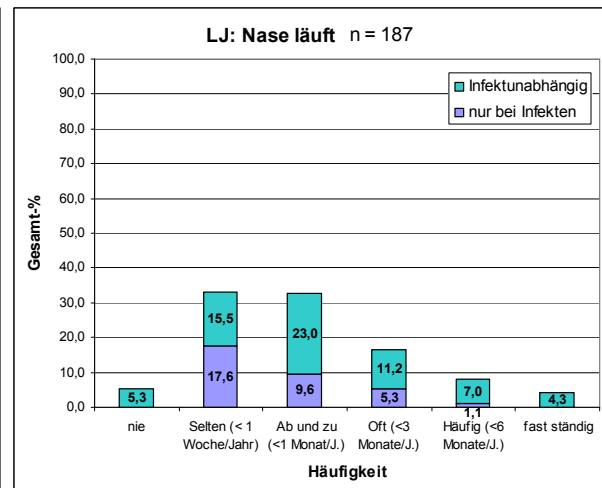
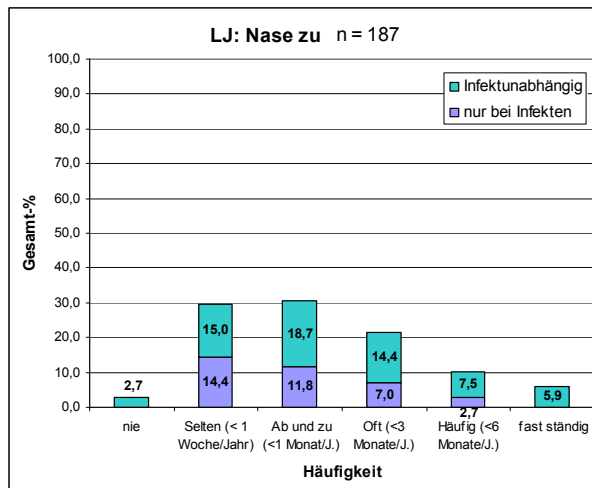
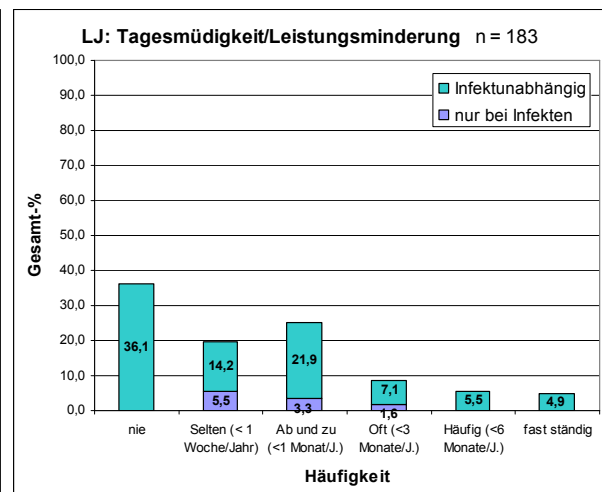
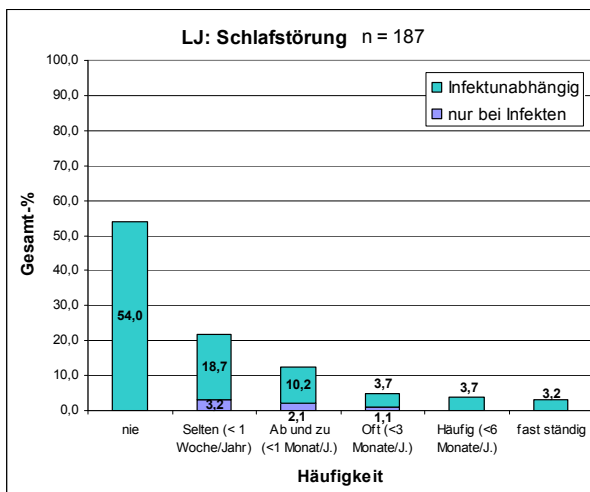
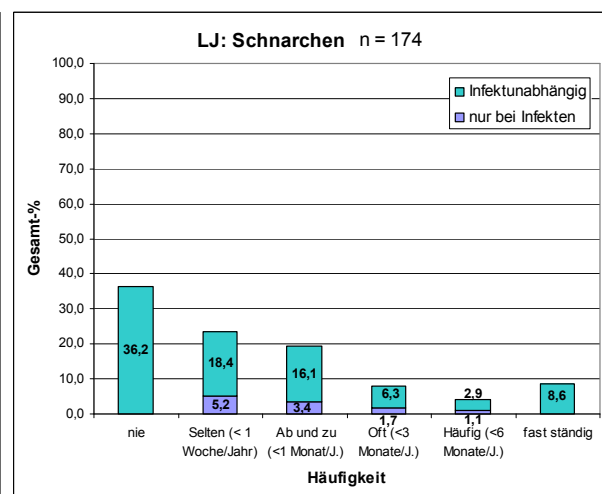
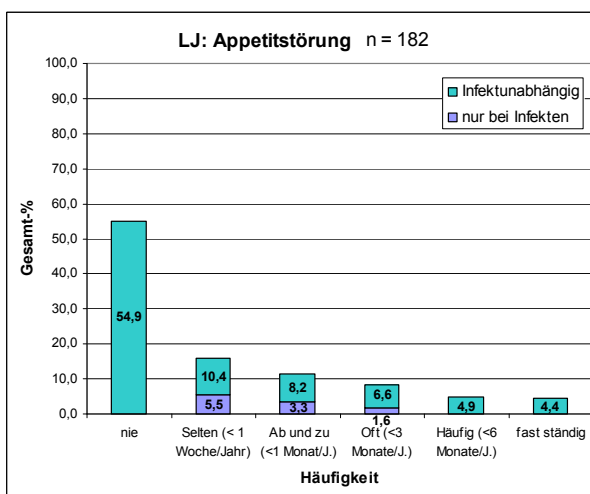
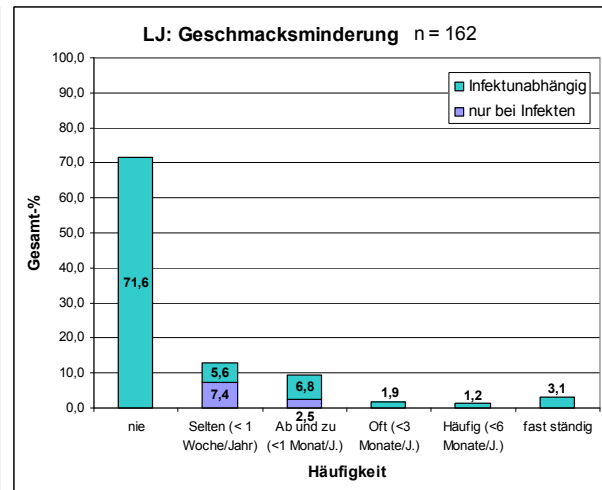
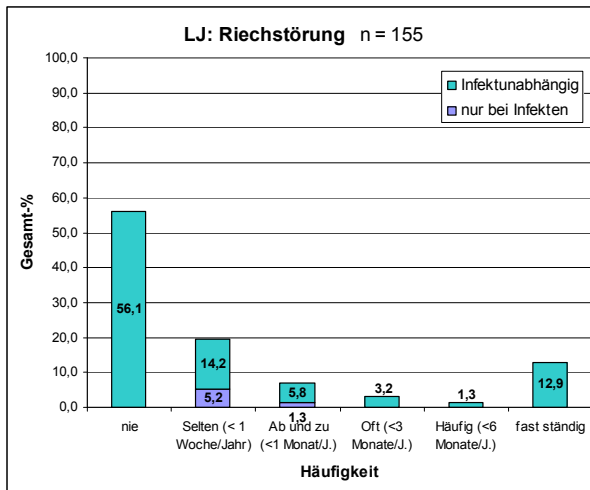


Abbildung 16: Grafische Darstellung der Einzelpunkte des SNOT-20 GAV

## Beschwerden in den vergangenen Jahren

Nachfolgend die grafische Darstellung der mittels Fragebogen anamnestisch erhobenen Häufigkeit bestimmter Beschwerden im vergangenen Jahr. Zusätzlich wurden die Patienten gefragt, ob dieses Symptom ‚nur‘ bei Infekten oder auch infektunabhängig vorkommt, dies ist in den folgenden Diagrammen berücksichtigt.





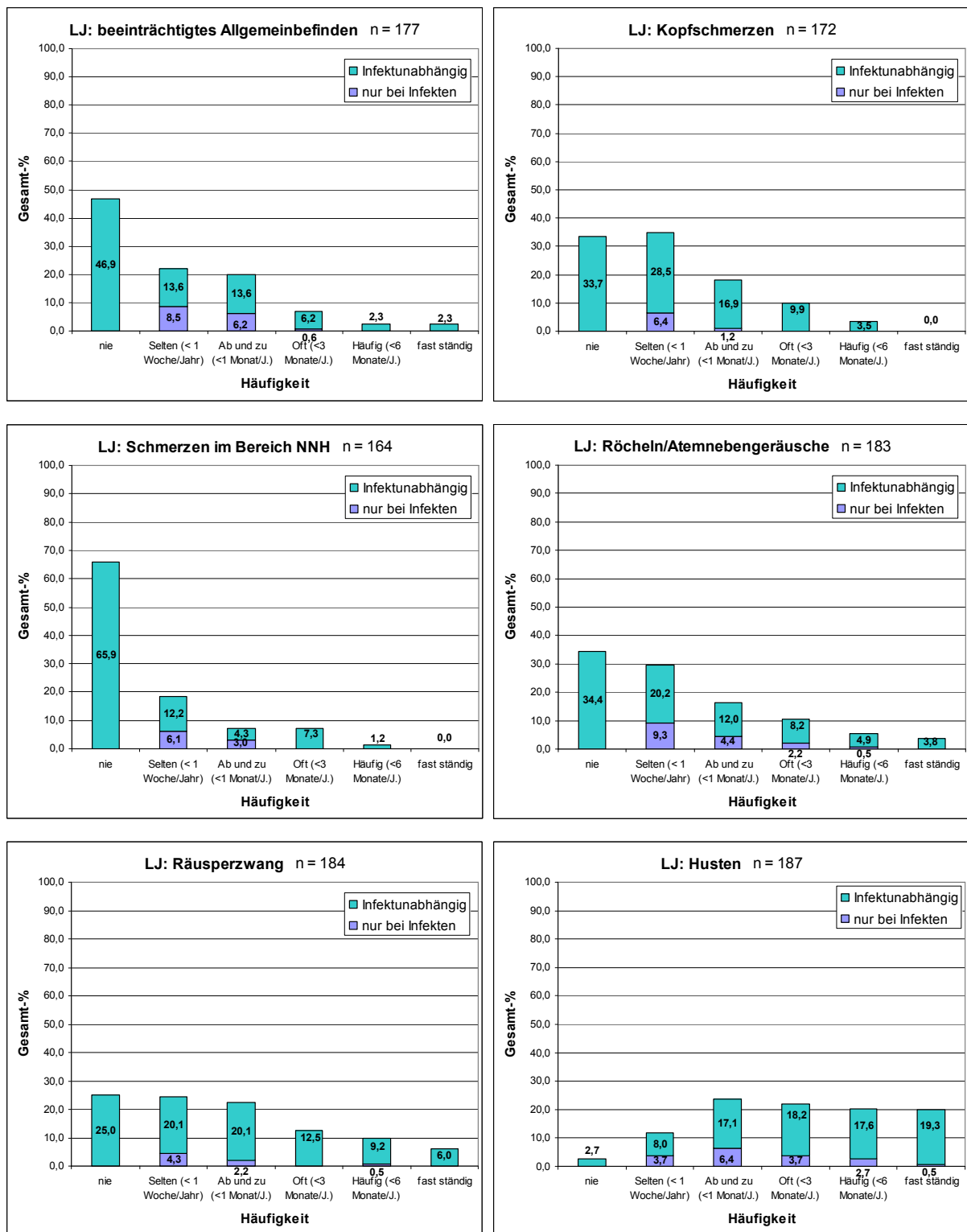


Abbildung 17: Grafische Darstellung der Beschwerden im vergangenen Jahr



## Erregerspektrum in den oberen Atemwegen – Schnaubpräparat

**Tabelle 27:** Erregerspektrum im Schnaubpräparat. nnk = nicht näher klassifiziert

Kategorie / Keim im Schnaubpräparat	Anzahl	% der insg. gefundenen Keime	% der Pat.
kein Wachstum	1	3,8	6,7
Normalflora	1	3,8	6,7
<i>koagulasenegative Staphylokokken</i> (nnk)	11	42,3	73,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	7,7	13,3
<i>α-hämolysierende</i> bzw. <i>vergrünende Streptokokken</i> (nnk)	2	7,7	13,3
<i>Corynebakterien</i> (nnk)	2	7,7	13,3
<i>γ-hämolysierende</i> (nichthämolys.) <i>Streptokokken</i> (nnk)	1	3,8	6,7
<i>Enterokokken</i> (nnk)	1	3,8	6,7
<i>Neisserien</i> (nnk)	1	3,8	6,7
<i>Pseudomonadaceae</i> (nnk)	1	3,8	6,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - mukoid wachsend	1	3,8	6,7
<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>K. terrigena</i> , <i>K. planticola</i>	1	3,8	6,7
nicht näher klassifizierte / vereinzelte Sprosspilze	1	3,8	6,7
<b>Gesamt</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>173,3</b>

## Erregerspektrum in den oberen Atemwegen – Nasenabstrich

**Tabelle 28:** Erregerspektrum im Nasenabstrich. nnk = nicht näher klassifiziert

Kategorie / Keim im Nasenabstrich	Anzahl	% der insg. gefundenen Keime	% der Pat.
kein Wachstum	8	3,9	6,5
Normalflora	49	23,7	39,5
koagulasenegative <i>Staphylokokken</i> (nnk)	37	17,9	29,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	31	15,0	25,0
$\alpha$ -hämolisierende bzw. vergrünende <i>Streptokokken</i> (nnk)	13	6,3	10,5
<i>Corynebakterien</i> (nnk)	7	3,4	5,6
<i>Moraxella</i>	7	3,4	5,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - mukoid wachsend	7	3,4	5,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	2,4	4,0
$\gamma$ -hämolisierende (nichthämols.) <i>Streptokokken</i> (nnk)	5	2,4	4,0
<i>Neisserien</i> (nnk)	4	1,9	3,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1,9	3,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	1,9	3,2
methicillinresistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	3	1,4	2,4
<i>Enterokokken</i> (nnk)	3	1,4	2,4
<i>Streptococcus pyogenes</i> (A-Streptokokken)	2	1,0	1,6
grampositive sporenbildende Stäbchenbakterien (nnk)	2	1,0	1,6
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	2	1,0	1,6
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2	1,0	1,6
nicht näher klassifizierte / vereinzelte Sprosspilze	2	1,0	1,6
sonstige grampositive Kokken ( <i>Micrococcus</i> , <i>Sarcina</i> u.a.)	1	0,5	0,8
nicht näher klassifizierte/andere Bazillen	1	0,5	0,8
nicht näher klassifizierte <i>Acinetobacter</i>	1	0,5	0,8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0,5	0,8
<i>Ralstonia pickettii</i>	1	0,5	0,8
<i>Escherichia coli</i>	1	0,5	0,8
<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>K. terrigena</i> , <i>K. planticola</i>	1	0,5	0,8
<i>Serratia marescens</i>	1	0,5	0,8
<i>Penicillium</i>	1	0,5	0,8
<i>Geotrichum ssp.</i>	1	0,5	0,8
<b>Gesamt</b>	<b>207</b>	<b>100,0</b>	<b>166,9</b>

## Erregerspektrum in den oberen Atemwegen – Nasale Lavage

**Tabelle 29:** Erregerspektrum in der nasalen Lavage. nnk = nicht näher klassifiziert

Kategorie / Keim in der nasalen Lavage	Anzahl	% der insg. gefundenen Keime	% der Pat.
kein Wachstum	7	3,2	6,5
Normalflora	49	22,1	45,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	32	14,4	29,9
koagulasenegative <i>Staphylokokken</i> (nnk)	30	13,5	28,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - mukoid wachsend	18	8,1	16,8
$\alpha$ -hämolisierende bzw. vergrünende <i>Streptokokken</i> (nnk)	13	5,9	12,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	5,0	10,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	3,6	7,5
<i>Enterokokken</i> (nnk)	7	3,2	6,5
<i>Neisserien</i> (nnk)	6	2,7	5,6
<i>Corynebakterien</i> (nnk)	5	2,3	4,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	1,4	2,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	1,4	2,8
$\gamma$ -hämolisierende (nichthämols.) <i>Streptokokken</i> (nnk)	3	1,4	2,8
nicht näher klassifizierte <i>Pseudomonaden</i>	3	1,4	2,8
<i>Pseudomonas alcaligenes</i> / <i>Comamonas testosteroni</i>	3	1,4	2,8
<i>Moraxella</i>	2	0,9	1,9
<i>Ralstonia pickettii</i>	2	0,9	1,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0,9	1,9
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0,9	1,9
<i>Morganella</i> , <i>Providencia</i> , <i>Edwardsiella</i> , <i>Hafnia</i>	2	0,9	1,9
nicht näher klassifizierte / vereinzelte Sprosspilze	2	1,0	1,6
methicillinresistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1	0,5	0,9
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0,5	0,9
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0,5	0,9
<i>Pseudomonas oryzae</i> / <i>Flavimonas oryzae</i>	1	0,5	0,9
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	1	0,5	0,9
<i>Escherichia coli</i>	1	0,5	0,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,5	0,9
<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>K. terrigena</i> , <i>K. planticola</i>	1	0,5	0,8
<i>Serratia marescens</i>	1	0,5	0,9
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	0,5	0,9
<i>Pasteurella</i>	1	0,5	0,9
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	0,5	0,9
<b>Gesamt</b>	<b>222</b>	<b>100,0</b>	<b>207,5</b>

## Erregerspektrum in den unteren Atemwegen – Rachenabstrich

**Tabelle 30:** Erregerspektrum im Rachenabstrich. nnk = nicht näher klassifiziert

Kategorie / Keim im Rachenabstrich	Anzahl	% der insg. gefundenen Keime	% der Pat.
Normalflora	41	16,9	52,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	34	14,0	43,6
$\alpha$ -hämolisierende bzw. vergrünende <i>Streptokokken</i> (nnk)	29	12,0	37,2
<i>Neisserien</i> (nnk)	15	6,2	19,2
nicht näher klassifizierte / vereinzelte Sprosspilze	13	5,4	16,7
<i>Candida albicans</i>	12	5,0	15,4
$\gamma$ -hämolisierende (nichthämolys.) <i>Streptokokken</i> (nnk)	11	4,5	14,1
koagulasenegative <i>Staphylokokken</i> (nnk)	10	4,1	12,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	10	4,1	12,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	2,9	9,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6	2,5	7,7
<i>Enterokokken</i> (nnk)	5	2,1	6,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - mukoid wachsend	5	2,1	6,4
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	5	2,1	6,4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	1,7	5,1
<i>Micrococcus, Sarcina, Stomatococcus, Lactococcus</i>	3	1,2	3,8
<i>Escherichia coli</i>	3	1,2	3,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	1,2	3,8
<i>Klebsiella oxytoca, K. terrigena, K. planticola</i>	3	1,2	3,8
methicillinresistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	2	0,8	2,6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	0,8	2,6
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	0,8	2,6
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2	0,8	2,6
andere $\alpha$ -hämolisierende bzw. vergrünende <i>Streptokokken</i>	1	0,4	1,3
<i>Corynebakterien</i> (nnk)	1	0,4	1,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0,4	1,3
<i>Shewanella, Sphingomonas, Comamonas, Chryseomonas</i>	1	0,4	1,3
andere <i>Burkholderia</i> -Arten	1	0,4	1,3
<i>Flavobakterien</i>	1	0,4	1,3
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1	0,4	1,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0,4	1,3
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	0,4	1,3
<i>Citrobacter</i>	1	0,4	1,3
<i>Serratia</i>	1	0,4	1,3
<i>Morganella, Providencia, Edwardsiella, Hafnia</i>	1	0,4	1,3
andere <i>Candida</i> -Arten	1	0,4	1,3
Schimmelpilze (nnk)	1	0,4	1,3
<i>Penicillium</i>	1	0,4	1,3
<b>Gesamt</b>	<b>242</b>	<b>100,0</b>	<b>310,3</b>

## Erregerspektrum in den unteren Atemwegen – Sputum

**Tabelle 31:** Erregerspektrum im Sputum. nnk = nicht näher klassifiziert

Kategorie / Keim im Sputum	Anzahl	% der insg. gefundenen Keime	% der Pat.
Normalflora	52	14,5	49,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - mukoid wachsend	44	12,3	41,5
$\alpha$ -hämolisierende bzw. vergrünende <i>Streptokokken</i> (nnk)	35	9,8	33,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	28	7,8	26,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	6,7	22,6
<i>Aspergillus fumigatus</i>	24	6,7	22,6
<i>Candida albicans</i>	22	6,1	20,8
nicht näher klassifizierte / vereinzelte Sprosspilze	18	5,0	17,0
koagulasenegative <i>Staphylokokken</i> (nnk)	14	3,9	13,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	12	3,4	11,3
<i>Neisserien</i> (nnk)	11	3,1	10,4
$\gamma$ -hämolisierende (nichthämolys.) <i>Streptokokken</i> (nnk)	9	2,5	8,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	2,2	7,5
<i>Enterokokken</i> (nnk)	7	2,0	6,6
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	7	2,0	6,6
<i>Ralstonia pickettii</i>	4	1,1	3,8
nicht näher klassifizierte <i>Pseudomonaden</i>	3	0,8	2,8
methicillinresistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	2	0,6	1,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	0,6	1,9
<i>Micrococcus</i> , <i>Sarcina</i> , <i>Stomatococcus</i> , <i>Lactococcus</i>	2	0,6	1,9
<i>Pseudomonas alcaligenes</i> / <i>Comamonas testosteroni</i>	2	0,6	1,9
<i>Shewanella</i> , <i>Sphingomonas</i> , <i>Comamonas</i> , <i>Chryseomonas</i>	2	0,6	1,9
<i>Burkholderia multivorans</i>	2	0,6	1,9
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	2	0,6	1,9
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	2	0,6	1,9
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0,6	1,9
<i>Serratia marescens</i>	2	0,6	1,9
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	2	0,6	1,9
<i>Exophiala dermatitidis</i>	2	0,6	1,9
<i>Corynebakterien</i> (nnk)	1	0,3	0,9
<i>Moraxella</i>	1	0,3	0,9
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0,3	0,9
<i>Flavobakterien</i>	1	0,3	0,9
<i>Alcaligenes faecalis</i> , <i>Alcaligenes denitrificans</i>	1	0,3	0,9
<i>Escherichia coli</i>	1	0,3	0,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,3	0,9
<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>K. terrigena</i> , <i>K. planticola</i>	1	0,3	0,9
nicht näher klassifizierte/andere <i>Yersinien</i>	1	0,3	0,9
Schimmelpilze (nnk)	1	0,3	0,9
nicht näher klassifizierte/andere <i>Aspergillus</i> -Arten	1	0,3	0,9
<i>Penicillium</i>	1	0,3	0,9
<b>Gesamt</b>	<b>358</b>	<b>100,0</b>	<b>337,7</b>



Korrelation Besiedlungsstatus mit *P. aeruginosa* und SNOT-20 GAV**Tabelle 32:** Kreuztabelle der einzelnen Punkte des SNOT zum Besiedlungsstatus mit *P. aeruginosa*

Lufu Kategorie		Nasen-atmungs-behinderung	Niesreiz	ständiges Naselaufen	Sekretfluss in den Rachen	dickes, schleimiges Sekret	Räusperzwang, trockener Hals	Husten	Druckgefühl auf den Ohren
<b>Gruppe 1</b> nicht dauerbesiedelt	MW	1,44	0,70	0,99	0,94	1,21	1,34	2,13	0,36
	Median	<b>0,96</b>	<b>0,49</b>	<b>0,69</b>	<b>0,62</b>	<b>0,76</b>	<b>1,00</b>	<b>2,32</b>	<b>0,21</b>
	N	91	91	91	86	89	91	91	87
	SA	1,529	1,070	1,252	1,287	1,481	1,424	1,327	0,902
<b>Gruppe 2</b> dauerbesiedelt ohne nasalen P.a.-Nachweis	MW	1,12	0,56	0,71	0,68	0,48	1,18	2,38	0,44
	Median	<b>1,00</b>	<b>0,43</b>	<b>0,56</b>	<b>0,38</b>	<b>0,34</b>	<b>0,83</b>	<b>2,63</b>	<b>0,27</b>
	N	34	34	34	34	33	34	34	34
	SA	1,038	0,860	0,938	1,199	0,870	1,314	1,326	0,960
<b>Gruppe 3</b> dauerbesiedelt mit nasalen P.a.-Nachweis	MW	1,03	0,45	1,00	0,96	0,83	1,31	2,62	0,48
	Median	<b>0,90</b>	<b>0,30</b>	<b>0,68</b>	<b>0,63</b>	<b>0,57</b>	<b>0,95</b>	<b>2,57</b>	<b>0,28</b>
	N	29	29	29	28	29	29	29	29
	SA	1,017	1,021	1,309	1,319	1,136	1,339	1,178	1,022
<b>Signifikanz p</b>	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<b>&lt;0,05</b>	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 1 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Lufu Kategorie		Ohrenschmerzen	Riechminderung	Schwindelgefühl	Gesichtsschmerz, Druckgefühl	Probleme beim Einschlafen	nächtliches Aufwachen	Tagesmüdigkeit	verminderte Leistungsfähigkeit
<b>Gruppe 1</b> nicht dauerbesiedelt	MW	0,18	0,90	0,20	0,22	0,54	0,76	0,84	0,83
	Median	<b>0,11</b>	<b>0,42</b>	<b>0,16</b>	<b>0,13</b>	<b>0,35</b>	<b>0,51</b>	<b>0,56</b>	<b>0,52</b>
	N	90	83	88	86	90	91	90	90
	SA	0,663	1,567	0,571	0,676	0,996	1,119	1,217	1,265
<b>Gruppe 2</b> dauerbesiedelt ohne nasalen P.a.-Nachweis	MW	0,12	0,70	0,26	0,29	0,44	0,79	1,18	1,50
	Median	<b>0,09</b>	<b>0,44</b>	<b>0,13</b>	<b>0,16</b>	<b>0,23</b>	<b>0,59</b>	<b>0,91</b>	<b>1,33</b>
	N	33	33	34	34	34	34	34	34
	SA	0,415	1,185	0,790	0,799	1,021	1,122	1,242	1,420
<b>Gruppe 3</b> dauerbesiedelt mit nasalen P.a.-Nachweis	MW	0,17	0,72	0,38	0,21	0,69	1,14	1,03	0,97
	Median	<b>0,17</b>	<b>0,35</b>	<b>0,24</b>	<b>0,18</b>	<b>0,35</b>	<b>0,72</b>	<b>0,75</b>	<b>0,75</b>
	N	29	29	29	29	29	29	29	29
	SA	0,384	1,437	0,820	0,491	1,339	1,481	1,267	1,180
<b>Signifikanz p</b>	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,056	<b>&lt;0,05</b>
	Gruppe 1 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Lufu Kategorie		Konzentrations- schwäche	Frustration/ Reizbarkeit	Traurigkeit	NNH-Beschwerden sind mir peinlich	CF-Zusatzfrage: Geschmacks- minderung	CF-Zusatzfrage: Appetit-minderung
<b>Gruppe 1</b> nicht dauerbesiedelt	MW	0,75	0,83	0,35	0,20	0,40	0,70
	<b>Median</b>	<b>0,47</b>	<b>0,56</b>	<b>0,23</b>	<b>0,11</b>	<b>0,25</b>	<b>0,36</b>
	N	89	89	89	86	82	84
	SA	1,227	1,199	0,770	0,648	0,859	1,297
<b>Gruppe 2</b> dauerbesiedelt ohne nasalen P.a.-Nachweis	MW	0,76	0,82	0,42	0,21	0,29	0,41
	<b>Median</b>	<b>0,52</b>	<b>0,63</b>	<b>0,29</b>	<b>0,09</b>	<b>0,13</b>	<b>0,27</b>
	N	33	33	33	34	34	34
	SA	1,119	1,044	0,830	0,770	0,970	0,892
<b>Gruppe 3</b> dauerbesiedelt mit nasalen P.a.-Nachweis	MW	0,69	0,48	0,32	0,28	0,54	0,75
	<b>Median</b>	<b>0,50</b>	<b>0,33</b>	<b>0,24</b>	<b>0,21</b>	<b>0,40</b>	<b>0,61</b>
	N	29	29	28	29	28	28
	SA	1,039	0,871	0,670	0,882	1,232	1,378
<b>Signifikanz p</b>	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 1 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.



## Korrelation Besiedlungsstatus mit *P. aeruginosa* und HNO-Probleme im vergangenen Jahr

**Tabelle 33:** Häufigkeit der HNO-Probleme im letzten Jahr zu Besiedlung mit *P. aeruginosa*

Lufu Kategorie		Nase zu	Nase läuft	dickes schleimig zähes Sekret	häufiges Niesen	Riech-störung	Geschmacks-minderung	Appetit-störung	Schnarchen
<b>Gruppe 1</b> nicht dauerbesiedelt	MW	2,37	2,00	1,81	1,49	1,13	0,61	1,16	1,56
	Median	2,23	1,80	1,63	1,31	0,56	0,36	0,67	1,30
	N	91	91	89	91	82	84	90	85
	SA	1,271	1,247	1,413	1,259	1,748	1,162	1,593	1,507
<b>Gruppe 2</b> dauerbesiedelt ohne nasalen P.a.-Nachweis	MW	2,29	2,06	1,27	1,50	1,38	0,62	0,79	1,24
	Median	2,18	1,86	1,17	1,42	1,00	0,43	0,58	0,84
	N	34	34	33	34	32	34	33	29
	SA	1,268	1,301	1,069	1,135	1,540	1,074	1,053	1,504
<b>Gruppe 3</b> dauerbesiedelt mit nasalen P.a.-Nachweis	MW	1,72	1,93	1,24	1,31	1,00	0,62	0,72	0,76
	Median	1,71	1,76	1,06	1,19	0,38	0,32	0,48	0,50
	N	29	29	29	29	29	29	29	29
	SA	0,882	1,132	1,215	1,072	1,890	1,347	1,131	1,244
<b>Signifikanz p</b>	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 1 vs. 3	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.

Lufu Kategorie		Schlafstörung	Tagesmüdigkeit/Leistungs-minderung	beeinträchtigt es Allgemeines befinden	Kopf-schmerzen	Schmerzen im Bereich NNH	Röcheln/Atemneben-geräusche	Räusper-zwang	Husten
<b>Gruppe 1</b> nicht dauerbesiedelt	MW	1,03	1,34	1,08	1,30	0,65	1,28	1,99	2,96
	Median	0,72	1,12	0,83	1,19	0,42	0,98	1,82	2,86
	N	91	90	88	87	85	87	90	91
	SA	1,320	1,391	1,243	1,080	1,066	1,361	1,480	1,282
<b>Gruppe 2</b> dauerbesiedelt ohne nasalen P.a.-Nachweis	MW	0,91	1,85	1,06	1,03	0,62	1,12	1,85	3,50
	Median	0,63	1,80	0,86	0,96	0,45	0,92	1,53	3,71
	N	34	33	32	34	34	34	34	34
	SA	1,288	1,503	1,162	0,870	0,954	1,175	1,560	1,420
<b>Gruppe 3</b> dauerbesiedelt mit nasalen P.a.-Nachweis	MW	0,86	1,62	0,96	1,24	0,55	1,38	1,62	3,48
	Median	0,48	1,27	0,76	0,95	0,38	0,89	1,43	3,82
	N	29	29	28	29	29	29	29	29
	SA	1,432	1,545	1,170	1,327	0,948	1,568	1,449	1,503
<b>Signifikanz p</b>	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05
	Gruppe 1 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

**Anm:** Häufigkeit der Probleme von 0 = nie bis 5 = fast ständig, Mediane gruppiert

Korrelation Besiedlungsstatus mit *S. aureus* und SNOT-20 GAV**Tabelle 34:** Kreuztabelle der einzelnen Punkte des SNOT zum Besiedlungsstatus mit *S. aureus*

Lufu Kategorie		Nasenatmung-sbehinderung	Niesreiz	ständiges Naselaufen	Sekretfluss in den Rachen	dickes, schleimiges Sekret	Räusperzwang, trockener Hals	Husten	Druckgefühl auf den Ohren
<b>Gruppe 1</b> nicht dauerbesiedelt	MW	1,05	0,55	0,84	0,68	0,75	1,14	2,17	0,31
	<b>Median</b>	<b>0,75</b>	<b>0,36</b>	<b>0,59</b>	<b>0,39</b>	<b>0,44</b>	<b>0,78</b>	<b>2,33</b>	<b>0,19</b>
	N	77	77	77	76	77	77	77	77
	SA	1,266	1,020	1,159	1,202	1,226	1,345	1,281	0,782
<b>Gruppe 2</b> dauerbesiedelt ohne nasalen S.a.-Nachweis	MW	1,36	0,82	1,18	1,18	0,96	1,61	2,68	0,43
	<b>Median</b>	<b>1,23</b>	<b>0,71</b>	<b>0,90</b>	<b>0,78</b>	<b>0,70</b>	<b>1,38</b>	<b>2,79</b>	<b>0,33</b>
	N	28	28	28	28	28	28	28	28
	SA	1,162	0,863	1,278	1,492	1,170	1,343	1,020	0,742
<b>Gruppe 3</b> dauerbesiedelt mit nasalen S.a.-Nachweis	MW	1,46	0,49	0,83	1,06	1,06	1,26	2,14	0,51
	<b>Median</b>	<b>1,10</b>	<b>0,29</b>	<b>0,56</b>	<b>0,83</b>	<b>0,70</b>	<b>0,91</b>	<b>2,28</b>	<b>0,23</b>
	N	35	35	35	35	34	35	35	35
	SA	1,482	1,011	1,200	1,136	1,347	1,400	1,396	1,245
<b>Signifikanz p</b>	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	<b>&lt;0.05</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 1 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	<b>&lt;0.05</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	<b>&lt;0.05</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Lufu Kategorie		Ohren-schmerzen	Riech-minderung	Schwindel-gefühl	Gesichts-schmerz, Druckgefühl	Probleme beim Einschlafen	nächtliches Aufwachen	Tages-müdigkeit	verminderte Leistungs-fähigkeit
<b>Gruppe 1</b> nicht dauerbesiedelt	MW	0,09	0,61	0,17	0,14	0,39	0,77	0,79	0,87
	<b>Median</b>	<b>0,08</b>	<b>0,33</b>	<b>0,11</b>	<b>0,09</b>	<b>0,20</b>	<b>0,52</b>	<b>0,58</b>	<b>0,58</b>
	N	76	77	77	77	77	77	77	77
	SA	0,334	1,226	0,548	0,506	0,962	1,134	1,068	1,196
<b>Gruppe 2</b> dauerbesiedelt ohne nasalen S.a.-Nachweis	MW	0,11	0,89	0,21	0,11	0,82	1,14	1,00	1,21
	<b>Median</b>	<b>0,11</b>	<b>0,45</b>	<b>0,19</b>	<b>0,11</b>	<b>0,59</b>	<b>0,94</b>	<b>0,70</b>	<b>0,95</b>
	N	28	28	28	28	28	28	28	28
	SA	0,315	1,548	0,499	0,315	1,124	1,177	1,247	1,228
<b>Gruppe 3</b> dauerbesiedelt mit nasalen S.a.-Nachweis	MW	0,23	1,20	0,40	0,57	0,43	0,57	1,11	0,89
	<b>Median</b>	<b>0,12</b>	<b>0,58</b>	<b>0,22</b>	<b>0,32</b>	<b>0,23</b>	<b>0,38</b>	<b>0,77</b>	<b>0,50</b>
	N	35	35	35	35	35	35	35	35
	SA	0,877	1,762	0,976	1,065	1,008	1,008	1,388	1,367
<b>Signifikanz p</b>	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<b>&lt;0.05</b>	n.s.	0,056	n.s.
	Gruppe 1 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	<b>&lt;0.05</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<b>&lt;0.05</b>	<b>&lt;0.05</b>	n.s.	n.s.

Lufu Kategorie		Konzentrations- schwäche	Frustration/ Reizbarkeit	Traurigkeit	NNH- Beschwerden sind mir peinlich	CF-Zusatzfrage: Geschmacks- minderung	CF-Zusatzfrage: Appetit- minderung
<b>Gruppe 1</b> nicht dauerbesiedelt	MW	0,65	0,53	0,29	0,06	0,33	0,59
	<b>Median</b>	<b>0,45</b>	<b>0,38</b>	<b>0,21</b>	<b>0,04</b>	<b>0,15</b>	<b>0,27</b>
	N	77	77	77	77	75	75
	SA	1,010	0,882	0,646	0,338	0,977	1,231
<b>Gruppe 2</b> dauerbesiedelt ohne nasalen S.a.-Nachweis	MW	0,61	0,82	0,57	0,29	0,48	0,74
	<b>Median</b>	<b>0,50</b>	<b>0,68</b>	<b>0,43</b>	<b>0,15</b>	<b>0,26</b>	<b>0,45</b>
	N	28	28	28	28	27	27
	SA	0,832	0,945	0,879	0,854	1,051	1,228
<b>Gruppe 3</b> dauerbesiedelt mit nasalen S.a.-Nachweis	MW	0,49	0,74	0,29	0,46	0,44	0,56
	<b>Median</b>	<b>0,29</b>	<b>0,48</b>	<b>0,16</b>	<b>0,20</b>	<b>0,30</b>	<b>0,26</b>
	N	35	35	35	35	32	32
	SA	1,040	1,146	0,789	1,094	0,840	1,216
<b>Signifikanz p</b>	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 1 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	<b>&lt;0.05</b>	n.s.	n.s.
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Besiedlungsstatus mit *S. aureus* und HNO-Probleme im vergangenen Jahr

**Tabelle 35:** Häufigkeit der HNO-Probleme im letzten Jahr zu Besiedlung mit *S. aureus*

Lufu Kategorie		Nase zu	Nase läuft	dickes schleimig zähes Sekret	häufiges Niesen	Riech- störung	Geschmacks- minderung	Appetit- störung	Schnarchen
<b>Gruppe 1</b> nicht dauerbesiedelt	MW	2,09	1,91	1,38	1,44	1,01	0,53	0,90	1,22
	<b>Median</b>	<b>1,96</b>	<b>1,72</b>	<b>1,22</b>	<b>1,31</b>	<b>0,53</b>	<b>0,33</b>	<b>0,54</b>	<b>0,88</b>
	N	82	82	80	82	79	81	81	77
	SA	1,091	1,249	1,236	1,145	1,637	1,096	1,375	1,411
<b>Gruppe 2</b> dauerbesiedelt ohne nasalen S.a.-Nachweis	MW	2,34	2,22	1,75	1,50	1,17	0,76	1,41	1,23
	<b>Median</b>	<b>2,24</b>	<b>1,95</b>	<b>1,53</b>	<b>1,39</b>	<b>0,57</b>	<b>0,44</b>	<b>0,90</b>	<b>0,90</b>
	N	32	32	32	32	29	29	32	30
	SA	1,260	1,237	1,391	0,984	1,853	1,380	1,604	1,478
<b>Gruppe 3</b> dauerbesiedelt mit nasalen S.a.-Nachweis	MW	2,41	1,98	1,85	1,46	1,44	0,66	0,83	1,62
	<b>Median</b>	<b>2,24</b>	<b>1,81</b>	<b>1,67</b>	<b>1,19</b>	<b>0,83</b>	<b>0,38</b>	<b>0,52</b>	<b>1,33</b>
	N	41	41	40	41	36	38	40	37
	SA	1,431	1,193	1,406	1,433	1,812	1,169	1,299	1,622
<b>Signifikanz p</b>	Gruppe 1 vs. 2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 1 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 2 vs. 3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Lufu Kategorie		Schlafstörung	Tagesmüdigkeit/ Leistungs- minderung	beeinträchtigt es Allgemein- befinden	Kopf- schmerzen	Schmerzen im Bereich NNH	Röcheln/ Atemneben- geräusche	Räusperzwang	Husten
<b>Gruppe 1</b> nicht dauerbesiedelt	MW	0,83	1,39	0,78	1,10	0,47	1,23	1,66	3,16
	<b>Median</b>	<b>0,52</b>	<b>1,20</b>	<b>0,63</b>	<b>0,95</b>	<b>0,34</b>	<b>0,93</b>	<b>1,47</b>	<b>3,20</b>
	N	82	80	79	82	81	81	82	82
	SA	1,284	1,373	0,970	1,038	0,838	1,353	1,390	1,392
<b>Gruppe 2</b> dauerbesiedelt ohne nasalen S.a.-Nachweis	MW	1,38	1,50	1,19	1,30	0,37	1,45	2,23	3,56
	<b>Median</b>	<b>1,16</b>	<b>1,20</b>	<b>1,06</b>	<b>1,24</b>	<b>0,32</b>	<b>1,24</b>	<b>2,15</b>	<b>3,63</b>
	N	32	32	32	30	30	31	31	32
	SA	1,362	1,503	1,176	0,988	0,615	1,362	1,431	1,105
<b>Gruppe 3</b> dauerbesiedelt mit nasalen S.a.-Nachweis	MW	0,93	1,71	1,47	1,41	1,13	1,13	2,05	2,85
	<b>Median</b>	<b>0,59</b>	<b>1,53</b>	<b>1,19</b>	<b>1,25</b>	<b>0,75</b>	<b>0,79</b>	<b>1,81</b>	<b>2,62</b>
	N	41	41	38	39	38	39	41	41
	SA	1,349	1,569	1,520	1,251	1,379	1,380	1,687	1,493
<b>Signifikanz p</b>	Gruppe 1 vs. 2	<b>&lt;0,01</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<b>&lt;0,05</b>	n.s.
	Gruppe 1 vs. 3	n.s.	n.s.	<b>&lt;0,05</b>	n.s.	<b>&lt;0,05</b>	n.s.	n.s.	n.s.
	Gruppe 2 vs. 3	<b>&lt;0,05</b>	n.s.	n.s.	n.s.	<b>&lt;0,05</b>	n.s.	n.s.	<b>&lt;0,05</b>

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten:**

Name: Matthias Schien  
Wohnort: Schleidenstr. 11, 07745 Jena  
geb.: 08. März 1978 in Bad Salzungen  
Familienstand: verheiratet mit Claudia Schien, geb. Kuliberda  
Nationalität: Deutsch

### **Ärztliche Tätigkeit:**

Facharztprüfung: 08.01.2013 Facharzt Anästhesiologie  
Assistenzarzt: Januar 2010 bis heute am Zentralklinikum Bad Berka,  
Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin,  
ChÄ Prof. Dr. W. Karzai und PD Dr. T. Schreiber  
Mai 2007 – Dezember 2009 am Klinikum Bad Salzungen,  
Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, ChA Dr. R. Schneider  
Nebenberuflich: Notarzt

### **Qualifikationen und Mitgliedschaften:**

Qualifikationen: Zusatzbezeichnung Notfallmedizin  
Fachkunde Strahlenschutz (Anwendungsgebiet Notfalldiagnostik)  
Mitgliedschaften: BDA (Bund Deutscher Anästhesisten)  
AGTN (Arbeitsgemeinschaft der in Thüringen tätigen Notärzte)  
sdw-Alumni e.V. (Verein der ehemaligen StipendiatInnen der  
Stiftung der Deutschen Wirtschaft)

### **Studium:**

Studium: 2000 – 2007 Humanmedizin, Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Examina: 3. Staatsexamen – Mai 2007  
2. Staatsexamen – Herbst 2005  
1. Staatsexamen – Herbst 2003  
Physikum – Herbst 2002  
Praktisches Jahr: 04.12.2006 – 23.03.2007 Anästhesie / Intensivmedizin  
Klinik für Anästhesie und anästh. Intensivmedizin  
ChA Prof. Dr. med. U. Klein, Südharz-Krankenhaus Nordhausen gGmbH  
14.08.2006 – 01.12.2006 Chirurgie  
Klinik für Viszerale und Allgemeine Chirurgie,  
ChA Dr. med. J. Rupprecht, Südharz-Krankenhaus Nordhausen gGmbH

24.04.2006 – 11.08.2006 Innere Medizin  
2. Medizinische Klinik (Gastroenterologie/Hepatology/Rheumatologie),  
ChA Prof. Dr. med. U. Schmidt, Helios-Klinikum Erfurt

Famulaturen: 07.02.2005 – 07.03.2005  
Radiologie am Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie  
am Universitätsklinikum Jena

18.08.2004 – 18.09.2004  
Chirurgie am Hospital del IESS Riobamba (Ecuador)

23.02.2004 – 23.03.2004  
Anästhesie in der Praxis PD Dr. Hinsenbrock / Jena

24.02.2003 – 24.03.2003  
Innere Medizin am Landeskrankenhaus Leoben (Österreich)

### **Schule und Ausbildung:**

Berufsausbildung: August 1997 bis Juli 2000 Ausbildung zum staatl. examinierten  
Krankenpfleger, Medizinische Fachschule Bad Liebenstein

Berufsausübung: 3 Monate Intensivstation KKH Bad Salzungen gGmbH

Zivildienst: 01.09.1996 bis 31.09.1997 auf Station (Pflege)  
Psychiatrische Klinik Marienthal am KKH Bad Salzungen

Schulabschluß: 1996, Abitur

Schul Ausbildung: 1991 Wechsel zum Staatlichen Gymnasium Bad Salzungen  
1984 Einschulung in die 1. Stadtschule Bad Salzungen

### **Forschung:**

Forschungs-  
semester: Sept. 2005 bis April 2006 am Zentrum für Mukoviszidose, Universitäts-  
kinderklinik Jena, Leitung: OA Dr. J. Mainz. Planung, Initiierung und  
Durchführung von Studien zum Thema: Obere Atemwege bei CF

Promotion: 2005 - 2012: Planung, Design, Initiierung und Durchführung einer  
multizentrischen Querschnittsstudie mit Untersuchungen zur Prävalenz  
der chronischen Rhinosinusitis und der Besiedlung der oberen  
Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Problemkeimen  
bei Patienten mit cystischer Fibrose  
Betreuer: PD OA Dr. J. Mainz

Publikationen: Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S,  
Schneider G, Wiedemann B, Wiehlmann L, Cramer N, Pfister W, Kahl  
BC, Beck JF, Tümmler B. 2009. Concordant genotype of upper and  
lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis.  
Thorax, 64(6): 535-40.  
Beiersdorf N, Schien M, Hentschel J, Pfister W, Markert UR, Mainz  
JG.2012. Soluble inflammation markers in nasal lavage from CF  
patients and healthy controls. J Cyst Fibros [Epub ahead of print]

- Poster: Mainz JG, Schien M, Naehrlich L, Käding M, Thoss K, Frey G, Wiedemann B, Beck JF  
Prevalence of CF-related chronic rhinosinusitis - results from a multicentre interdisciplinary study.  
Poster 33rd European Cystic Fibrosis Conference, 16.-19.06.2010, Valencia, Spanien  
J Cystic Fibros 2010:9 S1, 118
- Mainz JG, Schien M, Naehrlich L, Käding M, Thoss K, Frey G, Wiedemann B, Beck JF  
Survey on therapy of CF-related chronic rhinosinusitis - results from a multicentre interdisciplinary study.  
Poster 33rd European Cystic Fibrosis Conference, 16.-19.06.2010, Valencia, Spanien  
J Cystic Fibros 2010:9 S1, 118
- Dopfer C, Schien M, Schiller I, Naehrlich L, Kaeding M, Frey G, Thoss K, Wiedemann B, Beck JF, Mainz JG  
Impact of allergic sensitization on CF-associated chronic rhinosinusitis - Results from a multicentre interdisciplinary study  
Poster 32nd European Cystic Fibrosis Conference, Juni 2009, Brest, Frankreich  
J Cystic Fibros, Volume 8, Supplement 2, June 2009, Page S108
- Mainz JG, Lindig J, Schien M, Wiedemann B, Pfister W, Kahl BC, Beck JF, Tümmler B. Dynamics of upper and lower airway colonisation with *P.aeruginosa* and *S.aureus* in CF-patients within 3.5 years.  
Poster 32nd European Cystic Fibrosis Conference, Juni 2009, Brest, Frankreich  
J Cystic Fibros, Volume 8, Supplement 2, June 2009, Page S64
- Mainz JG, Lindig J, Schien C, Schien M, Pfister W, Wiedemann B, Beck JF, Tümmler B.  
Die oberen Atemwege sind eine Eintrittspforte und ein Reservoir für Problemkeime. Erste Ergebnisse der Längsschnittsstudie zur chronischen Rhinosinusitis bei CF.  
Poster 12. Deutsche Mukoviszidose Tagung in Würzburg 12.-14.11.09
- Mainz J, Naehrlich L, Schien M, Kaeding M, Mayr S, Wiehlmann L, Pfister W, Kahl BC, Beck J F, Tümmler B  
Concordance of bacterial strains cultivated from upper and lower airways from CF patients  
Poster 31rd European Cystic Fibrosis Conference, Juni 2008, Prag, Tschechien  
J Cystic Fibros, Volume 7, Supplement 2, Page S32
- Mainz J, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Mayr S, Wiehlmann L, Pfister W, Kahl BC, Beck JF, Tümmler B  
Concordance of *pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* cultivated from upper and lower airways from CF patients.  
Poster, 22. Nordamerikanische CF-Konferenz, Orlando 2008  
Pediatric Pulmonology, Volume 43, Issue S31, Page 202–462

## **Danksagung**

Ich möchte Danke sagen an:

- Jochen
  - für die Überlassung und das erfolgreiche „Beackern“ des Themas und das „Igel bürsten“,
- Christiane und Isabella
  - für die gute Zusammenarbeit, die gemeinsamen Ideen, Anregungen, den „Input“, die immer offenen Ohren,
- den Schwestern Stephanie, Christiane und Barbara
  - dafür, dass sie dem „Herrn Matthias“ immer so hilfreich unterstützten, sei es mit Wissen, mit Erfahrung, mit der Bewältigung der ganzen Proben, der Arbeit mit den Probanden und für die Versorgung mit Süßigkeiten und lecker Kaffee,
- der Kochgruppe (Sandra, Ilka und Stefan, Martin B., Martin S.)
  - für den Ansporn, das gute Zureden, die Ablenkung und die Kurzweile

und nicht zu letzt der Familie, meinen Eltern und Schwiegereltern und vor allem meiner Frau, die immer an mich glaubten und mir mit unendlicher Geduld Mut zu sprachen,

Danke!



## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

1. PD Dr. med. J. Mainz, Kinderklinik des Universitätsklinikum Jena (UKJ), Leiter des CF-Zentrum für Kinder und Erwachsene, Studienleiter,
2. Isabella Schiller, Studienkoordinatorin, jetzt Zentrum für Klinische Studien am UKJ, (Zulassung bei Ethik, Unterstützung bei der Studienplanung)
3. Christiane Ritschel (damalige Studienschwester),
4. Dr. Bärbel Wiedemann, Institut für Medizinische Informatik und Biometrie, TU Dresden (biometrische Beratung),
5. Prof. Dr. Burkard Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover (Genotypisierung der *P. aeruginosa*-Stämme),
6. PD Dr. Barbara Kahl, Universität Münster (Genotypisierung der *S. aureus*-Stämme) sowie folgende Personen bei der Rekrutierung von Patienten und Durchführung von Untersuchungen an den anderen Zentren dieser multizentrischen Studie:
7. OA Dr. Lutz Nährlich, Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen,
8. Dr. M. Käding, Klinikum Chemnitz GmbH,
9. PD. Dr. G. Frey, Helios-Klinikum Aue,
10. OÄ Dr. K. Thoss, Kinderklinik des Vogtland-Klinikums Plauen,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 25.05.2012     Matthias Schien